

**ZUR PROPHYLAXE DER RÖTELN-EMBRYOPATHIE:
ANTIKÖRPERBESTIMMUNGEN IM
RÖTELN-HAH-TEST BEI 500 FRAUEN
IN DER GESCHLECHTSREIFE:
SELEKTIVE AKTIVE RÖTELNIMPfung
POST PARTUM UND POST ABORTUM**

Georg Reuschel

1975

Aus der II. Frauenklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. K. RICHTER

ZUR PROPHYLAXE DER RÖTELN-EMBRYOPATHIE:
ANTIKÖRPERBESTIMMUNGEN IM RÖTELN-HAH-TEST
BEI 500 FRAUEN IN DER GESCHLECHTSREIFE:
SELEKTIVE AKTIVE RÖTELNIMPfung POST PARTUM
UND POST ABORTUM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und dem Medizinischen Fachbereich
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
GEORG REUSCHEL
aus Geretsried

München 1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. WELSCH
Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. RICHTER
Dekan: Prof. Dr. med. W. SPANN
Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.1975



INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung

B. HAUPTTEIL

Zur Prophylaxe der Röteln-Embryopathie

I. Das Röteln-Virus

1. Virologie
2. Isolierungsmethoden
3. Antikörperbestimmungen

II. Das klinische Bild der prae- und postnatalen Röteln

1. Epidemiologie
2. Pathogenese
3. Krankheitsbild bei postnataler Infektion
4. Krankheitsbild bei pränataler Infektion

III. Prophylaxe der Röteln-Embryopathie

1. natürlich erworbene Infektion
2. passive Schutzimpfung
3. aktive Schutzimpfung

IV. Eigene Untersuchungen

1. Auswahl der Patientinnen
2. Testmaterial und Untersuchungstechnik
3. Resultate
4. selektive aktive Röteln-Schutzimpfung post partum und post abortum
5. Kontrollen der Impferfolge

V. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

VI. Zusammenfassung

VII. Literaturverzeichnis

VIII. Lebenslauf



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551907_0012

A. Einleitung

Geschichte und Definition der Röteln

Als 1941 der australische Augenarzt GREGG eine Beziehung zwischen mütterlicher Rötelnernkrankung zu Beginn der Gravidität und angeborenen Defekten beim Neugeborenen aufdeckte, fanden die Röteln, die bis dahin als harmlose Kinderkrankheit betrachtet worden waren, weltweite Beachtung. GREGG hatte festgestellt, daß von 78 Kindern mit angeborenem Katarakt 67 von Müttern stammten, die in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten eine Röteln-Infektion durchgemacht hatten. 44 der 78 Kinder hatten zusätzlich noch kardio-vaskuläre Störungen. Diese Embryopathie wird heute nach ihrem Entdecker als GREGG-Syndrom bezeichnet.

Die Röteln sind als Infektionskrankheit schon seit dem 18. Jahrhundert bekannt, sie wurden erstmals 1750 von zwei deutschen Ärzten beschrieben und so benannt. Bis ins 19. Jahrhundert hinein galten sie jedoch nicht als eigenständige Krankheit, sondern als eine abgeschwächte Form der Masern oder des Scharlachs. 1881 erhielten die Röteln auf dem internationalen Kongreß in London die Klassifikation "German measles" im Gegensatz zu den "English measles" (Masern).

Im internationalen Schrifttum erscheinen die Röteln unter verschiedenen Bezeichnungen:

deutsch:	Röteln
englisch:	German measles
amerikanisch:	rubella
französisch:	la rubeôle
lateinisch:	rubeola
italienisch:	rosolia

Die Röteln sind als eine akute Infektionskrankheit bei Kindern und Erwachsenen definiert, die häufig mit dem

Auftreten eines für die Krankheit typischen Exanthem verbunden sind. Sie sind eine Viruskrankheit und hinterlassen lebenslange Immunität (KRUPP et al. 1973, TÖNZ und ROSSI 1967). Die Virusnatur des Rötelnerragers ist schon relativ früh vermutet worden. HIRO und TASAKA (1938) übertrugen die Krankheit mittels gefiltertem Nasenrachensekret von Röteln-Patientinnen auf Kinder, ANDERSON (1949) bestätigte dann diese Ergebnisse, indem er die Filtrate aus Nasenwaschungen von exanthematösen Patientinnen auf Freiwillige überimpfte und hier ebenfalls die Rötelnkrankung hervorrief.

Den Beweis, daß es sich tatsächlich um ein Virus handelt, erbrachten 1962 unabhängig voneinander zwei amerikanische Arbeitsgruppen: WELLER und NEVA (1962) und PARKMANN et al. (1962). Ihnen gelang es erstmalig, das Virus zu isolieren und in vitro zu vermehren. Die Klassifikation des Virus war jedoch noch weiterhin unklar. Noch 1969 wurden die Röteln in die Gruppe der "nicht klassifizierten Viren" eingereiht (MAY 1969), doch schließlich konnten 1970 zwei Arbeitsgruppen um HORZINEK und LAUFS den Erreger eindeutig der Gruppe der Togaviren zuordnen. 1967 entwickelten STEWART et al. eine praktisch gut durchführbare Methode, um die durch Röteln-Virus hervorgerufenen Antikörper zu bestimmen: den Röteln-Hämagglutinationshemmungs-Test (Röteln-HAH-Test). Mit Hilfe dieses Testes ist es möglich, die Immunitätslage des einzelnen Individuum rasch und sicher zu klären. Als weitere serologische Diagnostika sind der Makroimmunoglobulin-Test, der Immunfluoreszenz-Test, die Komplement-Bindungs-Reaktion und der Neutralisations-Test bekannt. Die Frage nach der Röteln-Immunität ist von besonderer Bedeutung für die Röteln-Embryopathie, da auch in der Bundesrepublik Deutschland eine beachtliche Zahl von Kindern mit mehr oder weniger schweren Röteln-Virusbedingten Mißbildungen geboren werden. Amtliche Angaben über die Häufigkeit von Röteln-Embryopathien fehlen,

da in der BRD keine Meldepflicht für kongenitale Mißbildungen besteht. Wegen des oft inapparenten Verlaufs der Rötelnkrankung ist die Anamneseerhebung von höchst unzuverlässigem Wert.

Das Risiko einer Röteln-Embryopathie besteht potentiell für jede nicht gegen Röteln immunisierte Frau. Das Ziel dieser Arbeit ist es, ein umfassendes Bild über das Röteln-Virus und das dadurch hervorgerufene Krankheitsbild zu geben und durch eigene Untersuchungen einen Beitrag zur Prophylaxe der Röteln-Embryopathie zu leisten, zumal seit 1969 in der BRD ein Röteln-Impfstoff zugelassen und in einem Teil der Bundesländer die Rötelnimpfung inzwischen in das Programm der öffentlich empfohlenen Schutzimpfungen aufgenommen worden ist.

B. Hauptteil

Zur Prophylaxe der Röteln-Embryopathie:
Antikörperbestimmungen im Röteln-HAH-Test
bei 500 Frauen in der Geschlechtsreife;
selektive aktive Rötelnimpfung post partum
und post abortum.

I. Das Röteln-Virus

1. Virologie

Aufgrund von Zentrifugations- und Filtrationsversuchen sowie elektronischen Untersuchungen hat das Röteln-Virus einen Durchmesser von 100 - 300 nm (MAY 1969). Es besteht aus einem stabilen Innenkörper mit einer weiten Hülle, der Kern ist 80 - 250 nm groß (FENNER 1969). Symetrische Formen sind selten, der kleinste Durchmesser kann zwischen 50 - 250 nm variieren (BAERTSCHI 1966). Unter dem Elektronenmikroskop erscheint das Virus als dünnwandiges, sackförmiges Gebilde mit einer strangförmigen inneren Struktur (TÖNZ und ROSSI 1967), es wird nach Ansicht der meisten Autoren (ANTONIADIS 1973, FENNER 1969, WIESMANN 1969) den RNS-Viren zugeordnet. Das Virus wird durch Erwärmung auf 56°C während 30 Min. inaktiviert, ebenso bei einem pH von 2,0; es ist bei 70°C auch nach 2 Jahren noch vermehrungsfähig (TÖNZ und ROSSI 1967), bei einem pH von 6,8 - 8,1 bleibt es stabil (MAY 1969). Die Infektiosität des Virus wird durch Äther, Chloroform, Formaldehyd oder Natriumdesoxycholat zerstört, nicht jedoch durch Antibiotika oder Metiolet (MAY 1969, THEOPOLD 1971). Das Röteln-Virus vermehrt sich mit einem direkten zytopathogenen Effekt auf menschlichen Amnionzellen, Kaninchennierenzellen und kontinuierlichen Zellstämmen LLC-MKZ der Affennieren (MAY 1969; GOETZ und PELLER 1970). In anderen Gewebekulturen verursacht das Virus keine sichtbaren Zellschäden, hier gelingt der Nachweis der Vermehrung des Röteln-Virus mit Hilfe der Interferenz mit anderen Viren, der erstmals von PARKMANN et al. (1962) geführt worden ist: ECHO- und einige andere Viren können sich nicht mehr mit dem für sie charakteristischen zytopathogenen Effekt auf denjenigen Gewebekulturen vermehren, die vorher mit Röteln-Virus infiziert worden sind. STEWART et al. (1967) beschrieben erstmals die Fähigkeit

des Röteln-Virus, Erythrozyten von neugeborenen Küken zu agglutinieren. Die gleiche Beobachtung machten FENNER (1969) und SEMENITZ (1971) mit Taubenerythrozyten. Erythrozyten neugeborener Gänse und Schafe werden ebenfalls agglutiniert, jedoch mit einer deutlich geringeren Wirksamkeit (STEWART et al. 1967)

2. Isolierungsmethoden

Das Röteln-Virus läßt sich mit zwei verschiedenen Techniken isolieren, die von zwei amerikanischen Forscherteams unabhängig voneinander entwickelt wurden. PARKMANN et al. (1962) wandten die sogenannte indirekte Methode an, WELLER und NEVA (1962) verwendeten die direkte Methode.

Die indirekte Methode beruht auf der Erkenntnis, daß das Röteln-Virus die Fähigkeit besitzt, mit ECHO-Virus Typ 11 zu interferieren, d.h., daß eine mit Röteln-Virus geimpfte Gewebekultur von Nierenzellen grüner afrikanischer Affen (*Cercopithecus aethiops*, GMK) auf eine Superinfektion mit ECHO-Virus 11 nicht anspricht. PARKMANN et al. sammelten Untersuchungsproben von Rachenspülflüssigkeit und Seren von 79 an Röteln erkrankten Rekruten. Diese Proben wurden nach Vorbehandlung mit einer Antibiotikamischung (Penicillin, Streptomycin, Mycostatin) auf GMK-Kulturen überimpft. Nach längerer Beobachtungszeit trat kein cytopathogener Effekt (CPE) auf; anschließend wurde diese Gewebekultur mit einer geschätzten Anzahl von 10 000 TCID₅₀ (50% tissue culture infective dose) von ECHO-Virus 11 geimpft, auch nach längerer Beobachtungszeit konnte kein CPE beobachtet werden. Dagegen zeigten die mit Röteln-Virus nicht infizierten GMK-Kulturen, die mit ECHO-Virus 11 geimpft worden waren, innerhalb von drei Tagen einen für diese Virus charakteristischen CPE.

Wenig später berichtete PARKMANN (1965) über die vollständige Interferenz des Röteln-Virus mit weiteren Virusarten: Parainfluenzavirus Typ 2, Mumps, Masern, Sindbis-Virus und Pferdeenzephalitis-Virus; eine unvollständige Interferenz trat mit Herpes-simplex-Virus auf, fehlende Interferenz mit allen Stämmen der Adenoviren.

Die von WELLER und NEVA (1962) beschriebene direkte Nachweismethode beruht auf der direkten Erkennung eines cytopathogenen Effektes in Gewebskulturen menschlicher Amnionzellen (primary human amnion cell culture = PHA-Kulturen).

WELLER und NEVA isolierten im Jahr 1960 eine bis dahin nicht beschriebene Virusart aus Urin oder Blut von vier an Röteln erkrankten Patienten. Diese Agens überimpften sie auf PHA-Kulturen, die nach sectio caesarea gewonnen worden waren. In diesen Kulturen konnten sie nach 20 - 30 Tagen nach Inokulation eine typische cytopathogene Wirkung beobachten, charakterisiert durch eine Aggregation von Zellkernmaterial und dem Vorhandensein von Einschlusskörpern: anfänglich nahmen die Zellen eine unregelmäßige, ovaläre Form an, zeigten dann zusehends amöboides Aussehen, hervorgerufen durch das Ausbilden von Pseudopodien. Kerne waren keine mehr zu erkennen, an deren Stelle traten kleine eosinophile cytoplasmatische Einschlusskörperchen und basophile Aggregationen von Kernchromatin. Innerhalb von 60 - 90 Minuten kam es meist zur totalen Desintegration der amöbioiden Zellen. Aus diesen Ergebnissen schlossen WELLER und NEVA, daß dieses Virus für die als Röteln diagnostizierte Erkrankung verantwortlich sein müsse. Beide Forschergruppen tauschten untereinander die isolierten Virusstämme aus und erzielten mit ihren Nachweismethoden übereinstimmende Testergebnisse.

3. Antikörperbestimmung

Da der Organismus im Verlauf einer Röteln-Infektion Röteln-spezifische IGM- und IgG-Antikörper, neutralisierende, komplementbindende und hämagglutinationshemmende Antikörper bildet, kann man mit entsprechenden serologischen Untersuchungen die Diagnose sichern; diese Antikörper wurden u.a. von ENDERS-RUCKLE (1970), KRUGMANN (1973), HOFMANN und KUNZ (1973), LETONTURIER und CHRISTOL (1973), SEVER et al. (1967) und STEWART et al. (1967) beschrieben:

- 3.1) Makroimmunglobulintest zur Bestimmung spezifischer Röteln-IgM-Antikörper
- 3.2) Immunfluoreszenz-Test
- 3.3) Komplementbindungs-Reaktion (KBR)
- 3.4) Neutralisations-Test (NT)
- 3.5) Hämagglutinationshemm-Test (HAH)

3.1) Im Verlauf einer Röteln-Infektion treten sogenannte "Früh-" und "Spät-Antikörper" unterschiedlicher Immunglobuline auf (HOFMANN und KUNZ 1973). Zunächst werden Antikörper vom IgM-Typ gebildet und erst nach drei bis vier Wochen allmählich von IgG-Antikörpern ersetzt. Sind im Patientenserum Antikörper der IgM-Klasse, ist eine frische Röteln-Infektion bewiesen (ENDERS-RUCKLE 1970, HOFMANN und KUNZ 1973, LENNARTZ und DIBBERT 1973).

Zur Unterscheidung von IgM- und IgG-Antikörpern sind verschiedene Methoden möglich:

- Inaktivierung der IgM-Antikörper durch 2-Mercapto-Äthanol; die IgG-Antikörper bleiben unbeeinflusst.
- quantitative immunologische Bestimmung durch Tri-Partigen^R - IgM Immundiffusionsplatten (Behringwerke).
- Auftrennung des Patientenserum mittels Gelchromatographie in der Sephadex-G-200-Säule (HOFMANN und KUNZ 1973).
- IgM-Bestimmung durch Ultrazentrifugation im Saccharose-Dichte-Gradienten, die von LENNARTZ und DIBBERT (1973) als die Methode der Wahl bezeichnet wird.

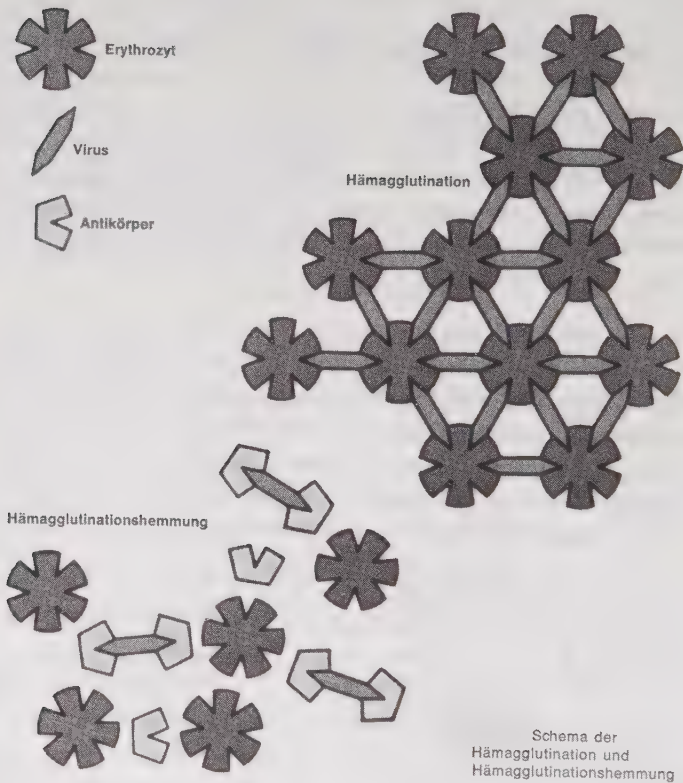
3.2) Der Immunfluoreszenz-Test ist eine Antigen-Antikörper-Reaktion, die durch Markierung eines der beiden Reaktionspartner mit fluoreszierenden Farbstoffen im Fluoreszenzmikroskop sichtbar gemacht wird. Diese Methode wird ebenfalls zum Nachweis von Röteln-IgM-Antikörpern angewandt, kann jedoch nur in Speziallaboratorien durchgeführt werden und ist nach SEVER et al. (1967) nicht so zuverlässig wie andere Röteln-Antikörperbestimmungen.

3.3) Die Komplementbindungs-Reaktion (KBR) (SEVER et al. 1965) basiert auf der Gewinnung eines Komplement-bindenden Antigens aus mit Röteln-Virus infizierten Zellkulturen. Die das Komplement bindenden Antikörper erreichen einige Wochen nach Beginn der Rötelnkrankung ihr Maximum und nehmen dann wieder rasch ab, sind also nur vorübergehend nachweisbar (LETONTURIER und CHRISTOL 1973, ENDERS-RUCKLE 1970).

3.4) Der Neutralisations-Test, erstmals von PARKMANN et al. (1962), PLOTKIN et al. (1963) und Mc CARTHY et al. (1963) durchgeführt, wird zur Bestimmung der neutralisierenden Antikörper eingesetzt. Diese Antikörper sind aufgrund des großen technischen Aufwandes relativ umständlich nachweisbar, sodaß dieser Test für die Routinediagnostik nicht verwendet werden kann.

3.5) Der von STEWART et al. (1967) entwickelte Röteln-Hämagglutinationshemmungs-Test (Röteln-HAH-Test) erwies sich als die am besten zu handhabende Nachweismethode. Der wegen seiner relativ leichten Handhabung am meisten verwendete HAH-Test hat folgendes Prinzip: Eine bestimmte Menge Röteln-Antigen wird einer gleichen Menge Serumverdünnung zugesetzt, inkubiert, anschließend wird eine Küken-Erythrozyten-Suspension zupipettiert. Enthält das Patienten-Serum Röteln-Antikörper, so wird das Virus durch diese abgebunden und somit eine Hämagglutination verhindert. Sind keine Rötelnantikörper im Patientenserum vorhanden, agglutiniert das Virus mit den Erythro-

zyten. Die höchste Verdünnungsstufe des Patientenserum, die eine Agglutination verhindert, ist der Antikörpergehalt des Serum. Eine schematische Darstellung über die Antigen-Antikörper-Reaktion gibt die nachstehende Abbildung.



aus: Lab. Blätter für med. Diagnostik (Behring) "Röteln"

Die für die Hämagglutination nötigen Erythrozyten entstammen 1-2 Tage-alten Küken, manche Autoren verwendeten Taubenerythrozyten, u.a. LENNARTZ und DIBBERT (1973), GRÜNBERGER und Mitarb. (1972), SEMENITZ (1971).

Da die Patienten-Seren unspezifische Inhibitoren und Agglutinine enthalten, müssen alle Seren vorbehandelt werden. Drei Methoden stehen dafür zur Verfügung:

- die Kaolin-Methode
- die Dextransulfat-Calcium-Methode
- die Heparin-Manganchlorid-Methode

Ende 1970 war vom Center for Disease Control USA ein Urteil über diese drei Methoden gegeben worden: demnach wurde die Kaolin-Methode abgelehnt, da neben den Hemmkörpern auch Antikörper entfernt werden können. Hervorgehoben wurde die Behandlung mit Heparin-Manganchlorid, die Dextransulfat-Calcium-Methode wurde als zu umständlich bewertet.

LENNARTZ und DIBBERT (1973) kommen jedoch bei einem Vergleich von über 360 Seren im Kaolin- und Heparin-Manganchlorid-Test, bei dem sich gute Übereinstimmung finden ließ, zu dem Schluß, daß mit allen drei Methoden brauchbare Ergebnisse erreicht werden können.

		Titer bei Kaolin-Vorbehandlung							
Küken-RBK		0	1:10	1:20	1:40	1:80	1:160	1:320	1:640
Titer bei Heparin-MnCl ₂ -Vorbehandlung	0	89	2						
	1:10	2	14	9					
	1:20		13	49	20				
	1:40		1	6	57	13	3		
	1:80		1		10	34	8	2	
	1:160					3	22	1	
	1:320					1	2	2	

Tab.1 Vergleich von 364 Seren mit unterschiedlicher Serumvorbehandlung bei Verwendung von Küken-Erythrozyten.

Aus: Die gelben Hefte (Behring) 4 (1973)

II. Das klinische Bild der prae- und postnatalen Röteln

1. Epidemiologie

Die Röteln sind in der ganzen Welt verbreitet; Epidemien treten besonders im Spätwinter und in den Frühjahrsmonaten auf. Der Gipfel der Erkrankungen liegt nach INGALIS et al. (1960) in den Monaten März bis Juni. Die epidemiologische Situation ist in verschiedenen Teilen der Welt unterschiedlich; so herrschen auf dem europäischen Kontinent häufig kleinere Epidemien vor, die recht oft auch endemischen Charakter annehmen. In den USA treten größere Röteln-Epidemien in unregelmäßigen Intervallen zwischen 5 - 10 Jahren auf (KRUGMANN 1965, WEISE 1970). Die letzte große Röteln-Epidemie wurde hier 1964/65 verzeichnet, in deren Folgen ca. 20 000 schwergeschädigte Kinder geboren wurden und ca. 15 000 durch Absterben der Frucht, Totgeburten und Schwangerschaftsunterbrechung verloren gingen.

Infolge des Endemie/Epidemie-Charakters der Röteln besteht eine recht hohe Durchseuchungsrate (80-90%) auf der ganzen Welt. Inselepopulationen weisen deutlich niedrigere Durchseuchungsquoten auf: 65% der gebärfähigen Frauen auf Japan (NAGAYAMA 1966), 50% auf Puerto Rico und 49-68% auf Hawaii (GUENTER und ESTELA 1971). BOWES und Mitarb. (1970) berichten von einem ethnischen Zusammenhang hinsichtlich der Durchseuchungsrate: 12,5% der Neger, 52% der Orientalen haben keinen ausreichenden Röteln-Antikörpertiter. BURROWS und BOLL-MANN (1969) fanden keinen statistisch gesicherten Zusammenhang zwischen Volksstamm und Röteln-Antikörpertiter.

Knaben erkranken häufiger als Mädchen, dagegen haben erwachsene Frauen eine höhere Erkrankungsquote als erwachsene Männer (WATSON und Mc DONALD 1963).

Nachfolgende Tabelle (Tab. 1) gibt eine Zusammenfassung über die Aussagen einzelner Autoren über das Ausmaß (in %) des fehlenden Röteln-Infektionsschutzes.

Autor	Alter und Anzahl in allen Fällen	negativ in %	Testart
BOUË et al. (1969)	1500 Schwangere	8	HAH
BOWES et al. (1970)	1734 Schwangere	17	IT
	davon 373 10-19 Jhr.	15,5	
	1177 20-29 Jhr.	17,4	
	164 30-39 Jhr.	17,1	
	20 40 Jhr.u.m.	15,0	
	davon nach Rasse:		
	1489 Kaukasier	16,3	
	144 Neger	12,5	
	46 Orientalen	52,0	
	55 ohne Vermerk	18,2	
BURROWS und BOLLMANN (1969)	390 Schwangere	10,3	HAH
EIFE und VOGT (1969)	10-14-jährige	40	HAH
	15-19-jährige	12	HAH
	20-24-jährige	12	HAH
	25-29-jährige	13	HAH
GOETZ und PELLER (1970)	25 10-14 jährige	36	HAH
	53 über 15 Jhr.	13	HAH
GUENTER und ESTELA (1971)	947 Schwangere	10,3	HAH
HAAS et al. (1970)	468 13-19-jährige	33	HAH
HOFMANN et al. (1973)	630 Schwangere	16,9	HAH
HORSTMAN et al. (1970)	1410 Schwangere	13,9	HAH
JUST et al. (1969)	244 19-jährige	26	HAH
	224 17-jährige	26	HAH
	414 15-jährige	38	HAH

Autor	Alter und Anzahl in allen Fällen	negativ in %	Testart
JUST und BÜRGIN- WOLF (1967)	100 Frauen zw. 18-40 Jhr.	11	HAH
KLEINEBRECHT (1974)	allgemein statist. Ang.	10	
MAJER (1967)	22 10-14-jährige	32	HAH
	24 15-19-jährige	17	HAH
	136 20-24-jährige	14	HAH
	122 25-29-jährige	9	HAH
	51 30-34-jährige	4	HAH
	52 35-40-jährige	12	HAH
SCOTT und BYRNE (1971)	1350 Schwangere	13	HAH
SEMENITZ (1971)	200 Frauen zw. 15-40 Jhr.	18	HAH
THOMSEN und v. BUTTLAR (1971)	5457 14-15-jährige	26,1	HAH

Abk.: HAH = Hämagglutinationshemmungs-Test
IT = Immunfluoreszenztest

2. Pathogenese

Die Übertragung der Röteln von Mensch zu Mensch erfolgt fast ausschließlich aerogen (WIESMANN 1969, FENNER 1969) durch Tröpfcheninfektion oder Kontakt. Da das Virus in der Außenwelt schnell abstirbt, ist eine Infektion durch Gebrauchsgegenstände kaum möglich (MAY 1969). Die Virusausscheidung erfolgt mit dem Nasensekret, Urin und Stuhl.

Es besteht eine relativ lange Inkubationszeit von 14-21 Tagen, bereits 1 Woche vor bis 1 Woche nach Auftreten des Exanthems sind die an Röteln erkrankten Personen infektiös. Diese Zeit kann erheblich überschritten werden, manchmal sogar bis zu 3 Wochen nach Exanthemausbruch (GOETZ 1972).

Von verschiedenen Autoren wird darauf hingewiesen, daß zahlreiche Virusinfektionen ähnlich wie Röteln verlaufen, sodaß Berichte über Zweiterkrankungen vorsichtig beurteilt werden müssen (BETKE et al. 1974, WEIDINGER und SCHLAYER 1974).

Bei der Röteln-Infektion einer Frau in den ersten Schwangerschaftsmonaten kann es zu einer Infektion des Embryo kommen, die sich durch Persistenz auszeichnet. Die Gefahr dieser Röteln-Embryopathie ist abhängig vom Zeitpunkt der Röteln-Infektion während der Schwangerschaft.

Die Häufigkeit der Mißbildungen beträgt:

im 1. Monat	33 - 50 %
im 2. Monat	25 %
im 3. Monat	9 - 10 %
im 4. Monat	4 %

LUNDSTRÖM 1962, LENNARTZ 1970 b, Siegert 1971).

In den letzten Jahren wurde vermehrt auf die Gefahr hingewiesen, daß eine Röteln-Infektion der Mutter auch nach dem ersten Trimenon nicht selten zu Miß-

bildungen führen kann. Da die Organogenese bereits vor der 12. Schwangerschaftswoche abgeschlossen ist, sind die späteren kindlichen Schädigungen wahrscheinlich auf die durch das persistierende Röteln-Virus hervorgerufen chronischen Entzündungen zurückzuführen (BECK 1970). Im wesentlichen wird das Risiko einer Rötelnembryopathie durch 3 Faktoren bestimmt (SIEGERT 1971):

- Immunitätslage der Mutter
- Kontagiosität des Virus
- Zeitpunkt der Infektion während der Gravidität.

Die Ansteckungsgefahr für eine nicht immune Schwangere ist je nach Art und Dauer des Rötelnkontaktes unterschiedlich groß. Bei flüchtigem Kontakt in geschlossenen Räumen oder öffentlichen Verkehrsmitteln besteht ein Infektionsrisiko von 20 %, Pflegekontakte in Krankenhäusern und Kinderheimen führen in 75% zur Infektion, bei engen wiederholten Haushaltskontakten, z.B. zwischen der schwangeren Mutter und dem an Röteln erkrankten Kind, beträgt die Infektionsrate 50-90%; sie kann bei ungünstigen Wohn- und Hygieneverhältnissen sogar bis auf 100% ansteigen.

Zur Pathogenese der Rötelnembryopathie sagt KRECH (1972), daß die intrauterine Virusinfektion über den Blutweg erfolgt. Während der mütterlichen Virämie gelangt das Virus in die Plazenta, wo es in den Endothelzellen der Kapillaren zur Nekrosebildung führt. Diese infizierten Zellen werden abgestoßen und gelangen in den fetalen Blutkreislauf. Es kommt zu einer Infektion der fetalen Organe. Das Rötelnvirus hemmt die Mitosen der infizierten Zellen, die Zellteilung wird verlangsamt, die befallenen Organe bleiben klein und zellarm. Dies führt zu Funktionsausfällen der betreffenden Organe. In den Lymphozyten treten vermehrt Chromosomenbrüche auf.

Eine andere Erklärung zur Pathogenese geben Mc CAY und MARGARETTEN (1967). Sie vermuten desseminierte

intravasale Gerinnungen in verschiedenen Organen. Diese Gerinnungen sollen im Sinne der Verbrauchskoagulopathie zur Minderung der Thrombozyten und einzelner Gerinnungsproteine einerseits und andererseits durch Thrombosierung zur Organstörungen führen. Die Autoren stellen eine mögliche Therapie zur Diskussion, die in der Verabfolgung von gerinnungshemmenden bzw. fibrinolysefördernden Medikamenten besteht.

Von den an kongenitalen Röteln erkrankten Säuglingen sind 1 Monat nach der Geburt noch 60% Virusausscheider, nach 5-7 Monaten noch 30%, nach 10-13 Monaten noch 7 % (BAER et al. 1967). Die Virusausscheidung geht vor allem über Blut, Stuhl und Liquor, sodaß die Infektiosität dieser Kinder monatelang erhalten bleiben kann (GOETZ 1972, LUTHARDT et al. 1972). Im allgemeinen nimmt die Virusausscheidung im Verlauf des 1. Lebensjahres ab und hört Mitte des 2. Jahres ganz auf (ENDERS-RUCKLE 1970, KOCH 1972). MENSER et al. (1971) konnten in einer bisher einzigen Ausnahme aus dem Urin einer 29-jährigen Patientin mit kongenitalen Röteln noch Röteln-Viren isolieren, obwohl keine neue Infektion vorlag.

Der Nachweis einer frischen Rötelnvirus-Infektion wird im Rahmen zweier Serumuntersuchungen durch einen mindestens vierfachen Antikörper-Titeranstieg im Röteln-HAH-Test erbracht (STEWART et al. 1967, KÖPKEN und KNOCKE 1969). Da schon 1-2 Tage nach Exanthemausbruch die Antikörper-Titer steil ansteigen, muß die erste Blutprobe sofort nach Röteln-Kontakt bzw. sofort nach Exanthemausbruch entnommen werden. Die zweite Blutentnahme ist 2-3 Wochen später erforderlich. Innerhalb dieser Zeitspanne läßt sich der Röteln-Antikörperanstieg genau feststellen; die Ergebnisse stimmen auch gut mit denen des Neutralisationstestes überein (LENNARTZ 1970).

Läßt sich wegen zu später Blutentnahme ein Titeranstieg im Röteln-HAH-Test nicht mehr erfassen, kann die Komplexbindungsreaktion (KBR) noch Titerbewegungen aufzeigen,

da die komplementbindenden Antikörper langsamer erscheinen und schneller wieder verschwinden. Die folgende Abbildung nach LENNARTZ (1970) zeigt die Aufeinanderfolge von Virusvermehrung und Antikörperbildung bei der Röteln-Infektion:

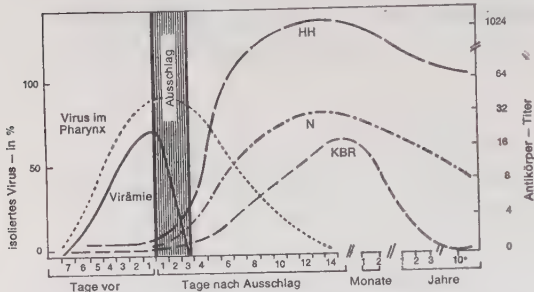


Abb. 1. Schematische Darstellung der Virusausscheidung und der Antikörperbildung bei Röteln. HH = Hämagglutinationshemmungstiter, N = Neutralisationstiter, KBR = Komplementbindungsreaktion.

Während früher erst eine Erkrankung oder ein Rötelnkontakt eine Schwangere zur Untersuchung der Rötelnantikörper veranlaßte, kommt heute im Rahmen der Mutterschaftsvorsorgeuntersuchung eine große Zahl von Frauen im ersten, zweiten oder höheren Schwangerschaftsmonat zum Röteln-Immunitäts-Test. Die dabei oftmals festgestellten erhöhten Antikörper-Titer können den Verdacht auf eine frische Röteln-Infektion nahelegen, ohne daß anamnestische Anhaltspunkte gegeben sind (LENNARTZ und DIBBERT 1973). Aus diesem Grund oder infolge der sofort notwendigen passiven Schutzimpfung - auf die an anderer Stelle noch eingegangen wird - kann oftmals eine zweite Blutentnahme nicht mehr durchgeführt werden. Durch Bestimmung der IgM-Antikörper kann in solchen Fällen festgestellt werden, ob eine Primärinfektion stattgefunden hat. Im Verlauf einer Primärinfektion werden zuerst Antikörper der IgM-Klasse gebildet, anschließend die der IgG-Klasse (HOFMANN 1974). Werden also bei einer Schwangeren keine IgM-Antikörper gefunden, ist dies für eine längst überstandene Infektion beweisend.

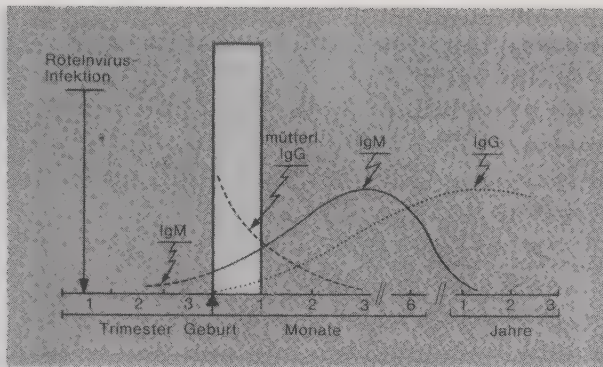


Abb. 5 Schematische Darstellung der Virausscheidung und der Antikörperbildung bei angeborenen Röteln (nach Krugman).

Mit dem Nachweis von IgM-Antikörper können andererseits auch Aussagen über die mögliche Infektion der Frucht gemacht werden: ist der Fetus infiziert, bleiben die IgM-Antikörper wesentlich länger bestehen, während bei frischer mütterlicher Infektion die IgM-Antikörper nur innerhalb der ersten 20 Tage nach Krankheitsbeginn nachzuweisen sind (HOFMANN 1974).

Der Nachweis der Röteln-IgM-Antikörper war anfangs äußerst aufwendig, er wurde mit der Immunofluoreszenz-Methode erbracht und nur in Speziallaboratorien durchgeführt. ANTONIADIS et al. (1972) haben über einen einfachen "screening-test" berichtet, mit dem bei routinemäßig durchgeführten Untersuchungen der Nabelschnur-Seren aller Neugeborenen mögliche intrauterine Infektionen erfaßt werden können. Hierzu ANTONIADIS (1973): "Die routinemäßige Untersuchung der Nabelschnurseren auf IgM nach dem screening-test kann von jedem Laboratorium, sogar von jeder geburtshilflichen Abteilung übernommen werden, ohne daß dafür eine besondere Ausrüstung oder spezielle Kenntnisse erforderlich wären. Bei positivem Ausfall (IgM über 20 mg/100 ml) sollen die betreffenden Neugeborenen zur ätiologischen Aufklärung auf bestimmte Erreger weiter untersucht werden."

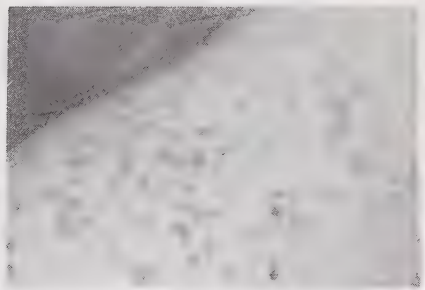
3. Krankheitsbild bei postnataler Infektion

Die postnatal erworbenen Röteln sind für Kinder und Erwachsene eine harmlose und meist komplikationslos verlaufende Erkrankung. Über den Nasen-Rachen-Raum gelangt das Röteln-Virus in den Organismus. Nach einer Inkubationszeit von 14 - 21 Tagen beginnt das ein bis zwei Tage dauernde Prodromalstadium, dessen Symptome bei Kindern so gering ausgeprägt sein können, daß sie übersehen werden.

Beim Erwachsenen treten die Prodromalerscheinungen in Form einer tonsillo-pharyngealen Infektion mit leichtem oder auch fehlendem Schnupfen, Konjunktivitis, mäßigem Fieber und diskretem Exanthem auf. Nach ein bis zwei Tagen beginnt das Röteln-Exanthem, das selten von heftigem Fieber begleitet ist, hinter den Ohren und breitet sich verhältnismäßig schnell über Gesicht, Rumpf und Extremitäten aus, wobei auch Handflächen und Fußsohlen befallen werden. Während das Exanthem noch auf die Gliedmaßen übergreift, kann es bereits im Gesicht wieder abblassen.

Der hellrote, fast rosafarbene Ausschlag ist kleinfleckig, flach bis leicht erhaben, neigt weniger zur Konfluenz als bei Masern, ist weniger dicht und nicht so feurig rot wie bei Scharlach, kann gelegentlich jucken, schuppt nicht und hinterläßt kein Pigment. Die einzelnen Effloreszenzen lassen sich nicht mit dem Spatel "auslöschen".

Nachstehende Abbildungen zeigen die klassische
Symptomatik des Röteln-Exanthems:



Charakteristisch sind die weichen und meist schmerzlosen Lymphknotenschwellungen, die zu den klinisch zuerst feststellbaren Symptomen gehören und sich schon vor Beginn des Ausschlages manifestieren können. Befallen sind vor allem die retroaurikulären, zervikalen und okzipitalen Lymphknoten, die erbsen- bis haselnußgroß anschwellen können (GOETZ und PELLER 1970).



Schwellung der retro-aurikulären Lymphknoten

KRUGMANN (1965) beobachtete bei experimentell induzierten Röteln, daß die Lymphadenopathie sogar bis zu sieben Tagen vor Exanthembeginn einsetzte. Kinder gaben dabei nie Beschwerden an, Erwachsene klagten jedoch öfters über Schwellung und Druckgefühl der Lymphknoten.

Das Blutbild zeigt bei der Röteln-Infektion eine Leukopenie mit Linksverschiebung, Lymphozytose und Monozytose; die Plasmazellen sind bis auf 20 % vermehrt, die Eosinophilenzahl ist normal bis geringgradig vermehrt.

Komplikationen

Bei ca. 15 % der Erwachsenen kommt es bei Abheilung des Röteln-Exanthems zu Gelenkbeschwerden an Ellenbogen-, Knie- und Fußgelenken. Dabei sind Frauen häufiger betroffen als Männer, Kinder dagegen nur sehr selten. KRUGMANN (1965) beobachtete während einer Röteln-Epidemie in einer Londoner Vorstadt bei 11 von 74 erkrankten Erwachsenen

Gelenkbeschwerden; die Befallsrate betrug bei Frauen 33%, bei Männern dagegen nur 6%.

Eine seltene Röteln-Komplikation ist die thrombozytopenische Purpura mit Nasenbluten, Zahnfleischbluten, petechiale Blutungen in Haut und Intestinaltrakt sowie Hämaturie. Sie entwickelt sich ebenfalls mit dem Verschwinden des Ausschlages, kann aber zu jeder Zeit bis zu drei Wochen nach Exanthembeginn auftreten.

Komplikationen von seiten des Zentralnervensystems sind äußerst selten. Etwa in einem pro 6000 Fällen entwickelt sich zumeist in der ersten Woche nach Exanthembeginn eine Enzephalitis, die fast immer vollkommen ausheilt; vereinzelte rasch zum Tod führende Fälle kommen jedoch vor. (KRUGMANN 1965).

Differentialdiagnostisch treten den Röteln ähnliche Exantheme bei Arzneimittelallergien auf, bei atypisch verlaufenden Masern oder Scharlach, bei Exanthema subitum, bei infektiöser Mononukleose und bei Enterovirus-Infektionen.

4. Krankheitsbild bei praenataler Infektion

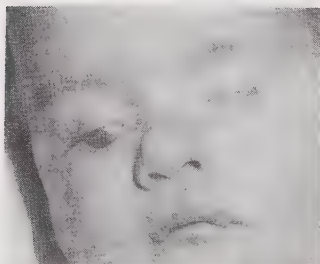
Bei der praenatalen Röteln-Infektion ist das Krankheitsbild für die Frucht wesentlich schwerer. Da nach einer Röteln-Infektion der Mutter während der Schwangerschaft das Virus diaplazantar übertragen werden kann, besteht je nach Infektionszeitpunkt eine mehr oder weniger große Gefahr der Röteln-Embryopathie.

Unter Röteln-Embryopathie versteht man die Erkrankung des Fetus nach mütterlicher Röteln-Infektion in der Schwangerschaft und die dadurch entstandenen Mißbildungen des Neugeborenen. GREGG hatte erstmals 1941 über den Zusammenhang zwischen Röteln-Infektion in der Schwangerschaft und angeborenen kindlichen Mißbildungen berichtet und die drei dabei am häufigsten auftretenden Mißbildungen (GREGG'sche Trias) beschrieben:

Innenohrschwerhörigkeit

Herzfehler

Katarakt



GREGG-Syndrom:

angeborene Linsentrübung

(Aufn.: A. WINDORFER)

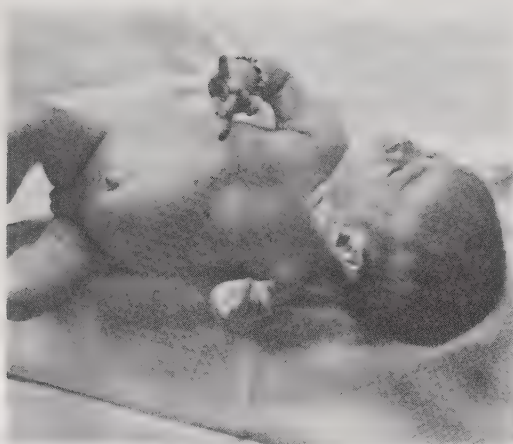
Die Beobachtungen von GREGG wurden im weiteren Verlauf vielfach bestätigt, weitere Bilder fetaler Entwicklungsstörungen wurden aufgezeigt, wie:

retardierte psychomotorische Entwicklung

intrauterine Dystrophie

Hypoplasie der Milchzähne

cerebrale Schädigung



Säugling, der mit
Röteln-Exanthem
geboren wurde:

die rechte Hand zeigt
athetoide Bewegungen
der Finger, ein
Zeichen für cerebrale
Schädigung.

Seltener beobachtete Befunde der Röteln-Embryopathie
sind (LEHR und SCHULZ 1970):

Hämolytische Anämie

Interstitielle Pneumonie

Myokarditis

Kolobom

Hämangiome

Mikrognathie

Mißbildungen des äußeren Ohres

Inguinalhernien

Hepatitis

Dentitionsstörung

Ösophagusatresie

Polydaktylie

Klinodaktylie

Nierenmißbildungen

Hypospadie

Pes valgus



Mißbildung nach
intrauteriner
Röteln Exposition
Aufn. A. WINDORFER

War die Embryopathie der ersten drei Lebensmonate schon seit 1941 bekannt, so wurde im weiteren Verlauf mehr und mehr beobachtet, daß es eine Röteln-Fetopathie bei Infektion auch zu einem späteren Zeitpunkt gibt, die der postnatalen Infektion umso mehr ähnelt, je näher der Geburtstermin rückt (KOCH 1972).

Diese wird als "rubella expanded syndrome" bezeichnet.

Das Erkrankungsbild ist gekennzeichnet durch

1. Untergewichtigkeit, auch bei normaler Schwangerschaftsdauer.
2. Hepatosplenomegalie mit oder ohne Ikterus, meist von guter Prognose, wenn auch unter Umständen mit monatelanger Dauer.
3. Thrombozytopenische Purpura vorwiegend im Gesicht und am Rumpf; die Prognose ist im allgemeinen gut.
4. Knochenveränderungen bzw. Störungen der Verkalkung im Metaphysenbereich der langen Knochen und fleckförmige Aufhellungen der Röhrenknochen. Außerdem findet man in der seitlichen Aufnahme des Fersenbeines ringförmige Aufhellungen, sog. Grävinghoffsches Zeichen.
5. Myokardschäden, die keine entzündliche Reaktionen aufzeigen.



Fleckförmige Aufhellungen
der langen Röhrenknochen.



Ringförmige Aufhellungen
(Grävinghoffsches Zeichen)

III. Prophylaxe der Röteln-Embryopathie

Infolge des vorstehend beschriebenen schweren Krankheitsbildes der Embryopathia rubeolosa erhebt sich nun die Frage nach einer sinnvollen und möglichst sicheren Prophylaxe.

1. Prophylaxe durch natürliche Rötelninfektion

Die sicherste Prophylaxe der Röteln-Embryopathie bietet die möglichst frühzeitig durchgemachte Rötelninfektion, da sie eine lebenslange Immunität gegen das Röteln-Virus erzeugt. So fordern u.a. LUNDSTRÖM und Mitarb. (1961) und THEOPOLD (1971), daß Mädchen im Kindesalter in Epidemiezeiten exponiert werden sollten, sofern nicht eine individuelle Kontraindikation besteht, um einen möglichst hohen Durchseuchungsgrad gegen das Röteln-Virus zu erhalten.

Da aber die Durchseuchungsquote bei den Frauen im gebärfähigen Alter bei durchschnittlich 80 - 90% liegt, sind folglich noch 10 - 20 % dieses Personenkreises ohne ausreichenden Infektionsschutz. Hier setzt die Prophylaxe durch Schutzimpfungen ein.

2. Prophylaxe durch Schutzimpfungen

Eine Schutzimpfung soll ohne wesentliches Krankheitsrisiko Immunität gegen eine Infektionskrankheit verleihen. Um dies zu erreichen, gibt es die Möglichkeit der passiven und der aktiven Schutzimpfung.

Passive Schutzimpfung

Für die passive Schutzimpfung des Menschen stehen drei Gruppen von Impfstoffen zur Verfügung:

- Heilsera vom Tier
- Gammaglobulin vom Menschen
- spezifisches Hyperimmunglobulin vom Menschen

Tierische Sera werden im menschlichen Organismus rasch abgebaut (GÜNTHER 1970; HUBER 1973). Ihre wiederholte Applikation birgt die Gefahr der Serumkrankheit oder des anaphylaktischen Schocks in sich, sodaß ihre Ver-

wendung sehr begrenzt ist. Gammaglobuline bzw. Hyperimmunglobuline haben entscheidende Vorteile gegenüber Tierseren. Zunächst bleibt der Antitoxintiter bzw. der entsprechende Titer virusneutralisierender Antikörper wesentlich länger als bei Tierseren erhalten, weil eine Immunelimination nicht erfolgt. Außerdem kommt es nicht zur Sensibilisierung und Entwicklung von Anaphylaxie und Serumkrankheit. Auch können diese Seren bei Allergikern bedenkenlos angewandt werden (SCHEIFFART 1972).

Gammaglobulin

Nachdem es erstmals COHN et al. 1944 gelungen war, menschliches Gammaglobulin für den therapeutischen Gebrauch zu isolieren und zu konzentrieren, wurde wenig später mit der Herstellung von konzentrierten Gammaglobulinlösungen begonnen. Im allgemeinen geschieht dies heute so, daß Gammaglobuline von einem Plasmapool von mindestens 1000 Spendern extrahiert werden, sodaß die Unterschiede im Antikörpergehalt der einzelnen Spenderplasmen auf ein Minimum reduziert werden (SCHLESS und HARELL 1969). Die derzeitigen Gammaglobulin-Präparate haben einen Eiweißgehalt von 16%, diese Konzentration entspricht einer Anreicherung um das 16-fache, verglichen mit dem Immunglobulinbestand im ursprünglichen Plasma (STAMPFLI und PACHLOPNIK 1972; HUBER 1973).

Menschliches Gammaglobulin wird im Organismus des Impflings mit fast derselben Halbwertszeit abgebaut wie die körpereigenen Globuline, sie beträgt 3 - 4 Wochen (GÜNTHER 1970). Da Gammaglobulin keine Sensibilisierung hervorruft, kann es wiederholt injiziert werden.

Hyperimmunglobulin

Menschliches Hyperimmunglobulin wird aus Sera von Spendern gewonnen, die gegen eine spezifische Infektionskrankheit immunisiert worden sind. Es ent-

hält im Gegensatz zum gepoolten Gammaglobulin wesentlich höhere Titer eines gewünschten Antikörpers (SCHLESS und HARELL 1969) und kann besonders in solchen Fällen gezielt eingesetzt werden, bei denen eine aktive Immunisierung gegen eine Viruserkrankung noch nicht erfolgt ist. Es hat dieselbe Halbwertszeit wie Gammaglobulin und erzeugt ebenfalls keine Sensibilisierung.

Das Ziel jeder Immunglobulin-Prophylaxe bei Schwangeren ist es, das Angehen einer Röteln-Infektion, die Virämie und damit den möglichen Übergang des Virus auf den Fetus zu verhindern. Zur derartigen Prophylaxe wurde erstmals 1946 menschliches Gammaglobulin verwendet (MARTIN DU PAN et al. 1972). Über den Nutzen der Immunprophylaxe bei der nicht immunen Schwangeren herrschen unterschiedliche Auffassungen. Eine Reihe von Autoren (u.a. BURROWS und BOLLMANN 1969; HÖPKEN und KNOCKE 1969; LENNARTZ 1970; THEOPOLD 1971) verneinen eine wirksame Prophylaxe, da Gammaglobulin nur die Inkubationszeit verlängern und somit den Termin der Infektion der Frucht zeitlich hinausschieben könne; das Angehen der Infektion bei Röteln-Empfänglichen könne jedoch nicht verhindert werden. LUNDSTRÖM et al. (1961) berichteten von 28 Frauen mit Röteln in der Frühschwangerschaft, von denen 32% Fehl- oder Totgeburten hatten, obwohl sie mit menschlichem Gammaglobulin behandelt worden waren. ENDERS-RUCKLE (1970), GOETZ (1972), GÜNTHER (1970), KRUPP et al. (1973) sehen dagegen in der Gammaglobulinprophylaxe nach frischer Röteln-Infektion eine Möglichkeit, die Entstehung einer Virämie mit nachfolgender Fruchtschädigung verhindern zu können, räumen aber ein, daß auch bei rechtzeitiger und genügend hoch dosierter Gammaglobulingabe Versager nicht selten sind. Andere Beobachtungen (ANTONIADIS und BLESKEN 1973 b, HUBER 1973, SCHEIFFART 1972) unterstützen jedoch die Ansicht, daß bei rechtzeitiger Gammaglobulin-Gabe das

Angehen der Virämie nach Röteln-Infektion unterdrückt werden kann. Voraussetzung hierfür ist jedoch die Kenntnis, wann die Schwangere infiziert wurde. Da nach ~~angelegener~~ Infektion die Virämie nach frühestens 6 Tagen einsetzt (MARTIN DU PAN et al. 1972), muß das Gammaglobulin, soll es von Nutzen sein, innerhalb von 5 Tagen nach der Infektion appliziert werden. Eine Erfolgsaussicht besteht auch nur dann, wenn es in ausreichender Dosierung gegeben wird. Die meisten Autoren gehen von einer Mindestdosis von 0,5 ml/kg KG aus, BARANDUN(1964) empfiehlt sogar eine Dosierung von 1 - 2 ml/kg KG i.m. möglichst sofort nach der Exposition.

Eine Übersicht über die Dosierungsvorschläge der Immunglobulin-Prophylaxe bei verschiedenen Autoren gibt Tab. 2.

Tabelle 2: Dosierungsvorschläge zur Immunglobulin-Prophylaxe nach Röteln-Kontakt

Autor	prophylakt. Sofortmaßnahme			
ANTONIADIS (1973b)	0,5 ml/kg KG	Gammaglobulin		
BARANDUN (1964)	1-2 ml/kg KG	"	"	i.m.
ENDERS-RUCKLE (1970)	0,5 ml/kg KG	"	"	
FENNER (1969)	20 ml	"	"	i.m od.i.v.
GOETZ (1972)	0,5 ml/kg KG	"	"	je zur Hälfte i.m. od. i.v.
GÜNTHER (1970)	0,5 ml/kg KG	"	"	i.m.
HUBER (1973)	0,3 ml/kg KG	"	"	i.m.
KRUPP et al. (1973)	5-20 ml	"	"	i.m.
LENNARTZ (1970)	0,5 ml/kg KG	"	"	
MARTIN DU PAN et al (1972)	30-40 ml	"	"	i.v.
SCHLESS und HARELL (1969)	0,6 ml/kg KG	"	"	
STAMPFLI und PACHLOPNIK (1972)	30-40 ml	"	"	i.v. und zusätzlich 30-40 ml Hyperimmun- globulin, mindestens aber 15 ml.
Behring - Werke	15 ml Röteln-Immunglobulin			i.m.

Über die Applikationsform waren die Ansichten lange Zeit geteilt. Die meisten Autoren geben heute der i.m.-Injektion tief intraglütäal den Vorzug, da i.v.-gegebenes Gammaglobulin (Gammavenin^R) relativ rasch ausgeschieden wird, zur Vollwirksamkeit jedoch über längere Zeit ein Blutspiegel gewährleistet sein muß (FENNER 1969). Neueste Untersuchungen haben ergeben, daß nach intramuskulärer Injektion die Konzentration in der Blutbahn nach 48 Stunden ihr Maximum erreicht (WEIDINGER und SCHLAYER 1974).

GOETZ (1972), STAMPLI und PACHLOPNIK (1972) befürworten die in der Gesamtdosis je zur Hälfte intramuskulär und intravenös applizierte Gammaglobulin-Injektion, da eine einmalige Gabe von 35 ml und mehr i.m. nicht tragbar sei.

Eindeutig für die intravenöse Applikation sprechen sich andererseits MARTIN DU PAN und Mitarb. (1972) aus. Um zu prüfen, ob intravenös gegebenes Gammaglobulin mit einem HAH von 1:1000 vor Röteln schützt, wurden 7 Röteln-negativ reagierende Studenten zuerst mit attenuiertem Röteln-Virus infiziert und 5 Tage später mit 30-60 ml Gammaglobulin i.v. behandelt. Zwei Studenten dienten als Kontrollpersonen und erhielten kein Gammaglobulin. Während die beiden Kontrollpersonen nach 10 - 14 Tagen typische Zeichen einer Röteln-Erkrankung aufwiesen, traten bei den mit Gammaglobulin behandelten Studenten keine Röteln-Symptome auf, ihre Antikörper-Titer erhöhten sich ebenfalls nicht.

Von den in Deutschland erhältlichen Gammaglobulinen zur Röteln-Prophylaxe gibt es folgende Präparate, deren Antikörper-Titer mit dem HAH-Test bestimmt wurden:

Gammavenin ^R	Titer mindestens 1:1000 (pro ml)
Beriglobin ^R	Titer mindestens 1:2000 (pro ml)
Röteln-Immunglobulin ^R	Titer mindestens 1:6000 (pro ml)

Diese drei Präparate werden von Fa. Behring hergestellt, außerdem sind Röteln-Immunglobulin-Human 16%^R der Fa. Immuno und Intraglobin^R der Fa. Biotest im Handel.

Die Verträglichkeit ist nach Angaben der Herstellerfirmen individuell unterschiedlich. Meist wird die Injektion reaktionslos vertragen, ein geringer Druckschmerz an der i.m. Injektionsstelle und/oder kurzdauernde Temperaturerhöhungen können in seltenen Fällen auftreten.

Kontraindikationen sind nicht bekannt.

Aufgrund des wesentlich höheren Gehalts an spezifischen Röteln-Antikörpern sollte zur passiven Schutzimpfung den Röteln-Immunglobulinen der Vorzug gegeben werden.

Neufassung der Mutterschaftsrichtlinien vom 1. April 1975, Punkt C 1 b: "Wird in den ersten vier Monaten der Schwangerschaft bei einer Schwangeren, die nicht nachweislich eine Röteln-Infektion (HAH-Titer mindestens 1:16) durchgemacht hat, oder die nicht durch Impfung geschützt ist, Kontakt mit einer an Röteln erkrankten Person nachgewiesen oder vermutet, so sollte zur Vermeidung einer Rötelnembryopathie der Schwangeren unverzüglich Gammaglobulin injiziert werden. Die Behandlung mit Gammaglobulin ist aber nur sinnvoll bis zu 7 Tagen nach der Exposition. Eine Impfung gegen Röteln ist während der Schwangerschaft kontraindiziert."

3, aktive Röteln-Schutzimpfung

Für die aktive Schutzimpfung gibt es ebenfalls drei Gruppen von Impfstoffen:

- Totimpfstoffe
- gereinigte Antigene
- Lebendimpfstoffe

Impfstoffe aus abgetöteten Rötelnernregern bzw. aus gereinigten Röteln-Antigenen sind völlig wirkungslos (GÜNTHER 1970). Für die aktive Röteln-Schutzimpfung kommen daher nur Lebendimpfstoffe in Frage, die durch Gewebekulturpassagen abgeschwächt sind.

Zweck der aktiven Röteln-Schutzimpfung ist es, das kongenitale Rötelnssyndrom zu verhindern.

GOLL (1971), der die post-partum-Impfung 1970 erstmals im deutschen Sprachgebiet eingeführt hat, über die "Heutigen Stand der Rötelnimpfung":

" Die Rötelnimpfung ist in ein entscheidendes Stadium getreten: sie ist reif geworden für eine Anwendung auf breitesten Basis in Form von generellen wie auch von Einzelimpfungen. Ob ihr Endziel, die Verhütung der Embryopathie, erreicht wurde, wird man wohl erst nach jahrzehntelangen Massenimpfungen beurteilen können, falls die Zahl der durch Röteln verursachten Mißbildungen signifikant geringer geworden sein sollte als in der Zeit vor der Einführung der Impfung".

3.1. Indikation

Die aktive Röteln-Schutzimpfung ist bei allen Patientinnen indiziert, deren Röteln-Titer negativ oder geringer als 1:16 ist. Da für den HAH-Test eine Standardisierung in der BRD erst ausgearbeitet wird, geben die einzelnen Viruslaboratorien für die Impfindikation unterschiedlich hohe Titergrenzwerte an.

3.2 Kontraindikationen

Bisherige Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, daß es zu transplazentaler Infektion mit dem Impfvirus kommen kann, die teratogene Wirkung des Impfvirus wird vielfach diskutiert.

Während der Schwangerschaft ist daher die Röteln-Schutzimpfung absolut kontraindiziert.

Relative Kontraindikationen bestehen bei Infekten, chronischen Krankheitsprozessen, Antikörpermangelsyndrom und Kortikosteroidmedikation.

3.3 Impfprogramme

Zur Verhütung der Rötelnembryopathie werden verschiedene Impfprogramme diskutiert. - In den USA wird erwogen, durch

Massenimpfung aller Kinder ab dem ersten Lebensjahr die Röteln auszurotten. Dieses Verfahren wird als die beste Embryopathieprophylaxe angesehen (WEISE 1970). Gegen diese Lösung werden jedoch von manchen Autoren Bedenken geäußert. Unter anderen befürworten GOLL (1971 a), BOUË et al. (1969), JUST et al. (1969, VIVELL (1972 b), den Kindern die Möglichkeit zur natürlichen Immunisierung zu geben. SIEGERT (1971) und GROSCURTH und KISTLER (1974) weisen darauf hin, daß im Gegensatz zur natürlichen Durchseuchung die Möglichkeit besteht, daß die im Kleinkindesalter geimpften Mädchen als Erwachsene erneut infiziert werden können. JUST (1973): "Nach europäischer Auffassung sollten Röteln-Infektionen im Vorpubertätsalter nicht vermieden werden, da das Überstehen einer natürlichen Rötelninfektion eine lebenslängliche Immunität hinterläßt. Nur Mädchen, die im Pubertätsalter noch über keine Röteln-Immunität verfügen, müssen durch Impfung geschützt werden".

- Eine andere Möglichkeit ist die Impfung der Schulmädchen ohne serologische Voruntersuchung kurz nach Eintritt der Menarche (JUST et al. 1969, JUST 1973, HASS et al. 1970, WEISE 1970), andere Autoren hingegen empfehlen eine Rötelnimpfung bereits in der Präpubertät, etwa im 11. bis 13. Lebensjahr (VIVELL 1971, 1972 a, 1972 b, WELSCH 1972, GOETZ und PELLER 1970).

Die letztgenannte Methode unterstützen ebenfalls GOLL (1971 b) sowie HOFMANN et al. (1973), wobei GOLL eine routinemäßige Auffrischimpfung post partum nach dem ersten Kind empfiehlt, da "die Dauer des Impfschutzes nämlich noch unbekannt ist und gerade in jüngster Zeit Zweifel geäußert wurden, ob die Impfung vor der Pubertät für die gesamte Dauer der Periode der Geschlechtsreife zu schützen vermag".

HOFMANN et al. befürworten nach der routinemäßigen Antikörper-Bestimmung während der Schwangerschaft die post partale Auffrischimpfung nur bei negativem Befund.

Für die heutige Generation der geschlechtsreifen Frauen und Mädchen, die noch keine Röteln-Immunität besitzen, bietet sich als wohl einzig gangbare Zwischenlösung die selektive Schutzimpfung post partum oder post abortum an. Dieser Impfmodus birgt den offensichtlichen Nachteil in sich, daß die erste Gestation ungeschützt bleibt, ein Nachteil, der erst dann beseitigt sein wird, wenn zur sicheren Vermeidung der Röteln-Embryopathie die Massenimpfung aller jungen Mädchen kurz vor Eintritt der Menarche eingeführt ist. In der Stadt Wien sollen gemäß einer Anordnung des dortigen Gesundheitsamtes (1974) ab dem Schuljahr 1974 alle 13-Jährigen auf freiwilliger Basis gegen Röteln geimpft werden.

- Die post partum- und post abortum-Impfung wurde seit 1968 schon wiederholt angewandt (PAPIERNIK-BERKHauer 1968, BOUE'et al. 1969, FARQUHAR 1970, HORSTMANN et al. 1970, Mc DONALD et al. 1971, BALDWIN und FREESTONE 1971, DELANEY 1971, WELSCH 1972), im deutschen Sprachgebiet wurde sie erstmals 1970 von GOLL eingeführt. Hierbei wurden 600 Wöchnerinnen auf freiwilliger Basis geimpft, wobei aus organisatorischen Gründen auf eine serologische Voruntersuchung zur Auslese der seronegativen Frauen verzichtet wurde. Inzwischen wurde die generelle Impfung post partum auf alle Wiener Krankenhäuser ausgedehnt. Der größte Teil der Befürworter der postpartalen Röteln-Schutzimpfung, u.a. EHRENGUT und KOHLMANN (1970), EVRAD (1973), FARQUHAR (1970), WEBB (1970), WELSCH (1972), wandten jedoch die selektive aktive Schutzimpfung an: sie bestimmten intra graviditatem, post partum oder post abortum den Röteln-Antikörpertiter und impften nur die nicht immunen Frauen.

Als günstigsten Zeitpunkt für die Impfung wird der 2.-5. Tag post partum oder post abortum angesehen (EHRENGUT 1972, GOLL 1971a, HORSTMANN et al. 1970), die Einnahme von Ovulationshemmern ist in diesem Fall nicht zwingend erforderlich (GOETZ 1972, WELSCH 1972). Verschiedene Autoren, unter ihnen BALDWIN und FREESTONE (1971), ANTONIADIS (1973), GROSCURTH und KISTLER (1974), fordern eine zusätzliche hormonale Kontrazeption, da innerhalb der Sicherheitsspanne von 2 Monaten eine erneute Gravidität nicht ausgeschlossen werden könne.

- Ein weiterer Impfmodus besteht in der Impfung von besonderen Risikogruppen: Lehrerinnen, Kindergärtnerinnen, Ärztinnen, Schwestern, medizinisches Hilfspersonal oder als Individualprophylaxe vor einer geplanten Schwangerschaft. Dies setzt aber eine serologische Voruntersuchung im HAH-Test voraus, außerdem muß zum Zeitpunkt der Impfung eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen sein und in den darauffolgenden 6 - 8 Wochen der Eintritt einer Schwangerschaft zuverlässig verhindert werden (CHIN et al. 1971, WELSCH 1972, EVRARD 1973). Verschiedentlich wird sogar ein dreimonatiger schwangerschaftsfreier Zeitraum gefordert (ANTONIADIS 1973, BALDWIN und FREESTONE 1971, EHRENGUT 1972). VIVELL, der selbst einen 2 - 3 monatigen konzeptionsfreien Zeitraum postuliert, berichtet von einigen Ländern, in denen man sich mit einer konzeptionsfreien Zeit von zwei Zyklen begnügt, da der äußerste Termin, an dem man bisher Impfvirus bei einem Impfling nachweisen konnte, der 18. Tag post vaccinationem war.

3.4 Impfstoffe

- VIVELL (1970) stellt 4 Forderungen an den Röteln-Impfstoff:
- er sollte über einen langen Zeitraum Immunität vermitteln
 - das Impfvirus soll nicht übertragbar sein
 - es soll möglichst keine Impfkrankheit auslösen
 - der Impfstoff muß frei von Begleitviren sein.

Diese Forderungen sind nach VIVELL's eigenen Angaben bei allen eingesetzten Röteln-Impfstoffen weitgehend erfüllt.

Derzeit sind sechs Lebendimpfstoffe bekannt, von denen in der Bundesrepublik Deutschland vom Paul-Ehrlich-Institut der Cendehill Stamm (Fa. Röhm und Haas) und HPV 77/DE 5 (Fa. Behring) zugelassen sind:

Cendehill Stamm

HPV₇₇DE₅

HPV₇₇DK₁₂

M₃₅HPV₇₇

Wistar RA 27/3 Plotkin

To - 336

Die Entwicklung von abgeschwächten Röteln-Virusstämmen für Lebendimpfstoffe gelang durch Passagen in verschiedenen Gewebekultursystemen.

PARKMANN, MEYER et al. (1966) hatten als erste einen attenuierten Röteln-Impfstoff (M_{33} HPV₇₇) entwickelt, indem sie die Infektiosität des Röteln-Virus durch 77 Passagen in primären Cerco-Affennieren-Kulturen abschwächten.

Da jedoch reine Affennieren-Kulturen wegen der Gefahr latenter Verunreinigung mit Viren für die Herstellung von parenteral zu verabreichenden Impfstoffen nicht verwendet werden konnten (LENNARTZ 1970), adaptierten HILLEMANN et al. (1969) den HPV-(high passaged virus) Stamm auf primär Entenembryo-Gewebekulturen und entwickelten so durch 77 Passagen in primären Affennieren-Zellen und 5 weiteren Passagen in Entenembryo-Zellen den Impfstoff HPV₇₇DE₅.

MUSSER und HILSABECK (1969) gewannen den Impfstoff HPV₇₇DK₁₂ durch 12 Passagen in primären Hundenieren-Kulturen.

Der von PLOTKIN et al. (1969) entwickelte Impfstamm RA 27/3 wird nicht auf primären, sondern auf permanenten Gewebekulturen, der menschlichen diploiden Zelllinie Wistar 38 (diploide Humanlungen) gezüchtet. Es befindet sich noch in der Erprobung und wurde nach neueren Untersuchungen (HOFMANN, KARSAI et al. 1973, PETERSEN et al. 1973, THOMSEN 1973) hinsichtlich Wirkung und Verträglichkeit im Vergleich mit dem Cendehill-Impfstamm als ebenbürtig bezeichnet.

Der in Belgien von PEETERMANS und HUYGELEN (1967) entwickelte Cendehill Strain wurde durch 51 Passagen im primären Kaninchennieren-Zellen erhalten und ist seit 1969 auch in der Schweiz und in der Bundesrepublik Deutschland lizenziert.

Während die HPV-Impfstoffe und der Cendehill-Stamm nur subcutan injiziert werden, kann die Applikation des RA 27/3-Impfstoffes auch intranasal erfolgen.

3.5 Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der Röteln-Impfstoffe ist, gemessen an der Serokonversionsrate, sehr gut. Wie nachfolgende Übersicht zeigt, berichten fast alle Autoren von einer Serokonversionsrate von 95 - 100%. Vornehmlich wurden die Impfstudien mit dem bisher am meisten verwendeten "Cendehillstamm" durchgeführt. GRUENBERGER et al. (1972) berichten allerdings von einer Serokonversionsrate von nur 87,2 %, wobei die relativ große Zahl von Impfsagern zum größten Teil auf das zu frühe Abnehmen der 2. Blutprobe zurückgeführt wird.

Die Bildung der Antikörper nach Röteln-Schutzimpfung beginnt nach drei Wochen, der Titer erreicht nach vier bis sechs Wochen seine volle Höhe, nach spätestens 10-12 Wochen ist die Serokonversion vollends eingetreten.

Die Serokonversionsrate der HPV-Impfstoffe liegt ebenfalls zwischen 95 und 100 %, die des RA 27/3-Impfstoffes wurde früher mit 70 bis 95 % als deutlich unter dem

Niveau der anderen Impfstoffe gelegenen Wirksamkeit beschrieben. (ENDERS-RUCKLE 1970). INGALIS (1971) erzielte dagegen mit dem 27/3-Impfstoff eine 100%ige Serokonversion. In neueren Berichten wurde dieser Impfstoff mit den Impfstämmen "Cendehill strain" bzw. "HPV 77 DE-5" verglichen, wobei für den RA 27/3 Impfstoff deutliche Vorteile hinsichtlich der Antikörperbildung festgestellt wurden.

So vergleicht THOMSEN (1973) die Antikörperbildung nach parenteraler Schutzimpfung mit "Cendehill" und RA 27/3 "Almevax": Die Röteln-Antikörperbildung bei "Almevax" ist 3-fach höher als bei "Cendehill".

Eine Möglichkeit für den Unterschied in der Titerhöhe der Antikörper sieht THOMSEN darin, daß das für die Antikörperbestimmung verwendete Hämagglutinin in seinen Antigen-Eigenschaften mit dem RA 27/3-Virus stärker verwandt ist und deshalb die nach RA 27/3-Vakzination gebildeten Antikörper zu diesem Hämagglutinin eine höhere

Avidität besitzen. Ebenso berichten FAIRFOX und HUTCHINSON (1972) und HOFMANN et al. (1973) von einer deutlich höheren Antikörperbildung nach parenteraler RA 27/3-Impfung

als nach Cendehill-Impfung. Außerdem produzierte der RA 27/3-Impfstoff Antikörper in einer Höhe, die fast so hoch sind wie nach natürlicher Infektion. Im Vergleich zwischen dem HPV 77 DE-5 und dem RA 27/3-Impfstoff erzeugt der RA 27/3 eine wesentlich bessere Serokonversion (WALLACE und ISACSON 1972).

Die Wirksamkeit der intranasalen Schutzimpfung mit RA 27/3 wird bis heute unterschiedlich beurteilt. Bei diesem Impfmodus fanden WALLACE und ISACSON (1972) eine gleich gute Antikörperbildung wie nach parenteraler Applikation, THOMSEN (1973) erzielte jedoch eine geringere Antikörper-Bildung (80 - 99,5 %), ähnlich auch FAIRFOX und HUTCHINSON (1972). In ihrer Impfstudie traten nach intranasaler Applikation 11,4 % Impfversager auf. Dies erklärten sie jedoch damit, daß der Impfstoff zu gering dosiert war, bei Impfung eine Erkrankung des Respirationstraktes bestand oder der intranasale Impfablauf nicht richtig ausgeführt wurde.

Gegenwärtig wird der RA 27/3-Impfstoff in Angola, Brasilien, Irland, Israel, Jamaica, Kuwait, Neu Seeland, Paraguay, Südafrika, Schweiz, Barbados und Großbritannien verwendet (INGALIS et al. 1973).

Übersicht A : Serokonversionsraten nach Röteln-Schutzimpfung

Autor	Anzahl Impfungen			Vakzine	Sero- konversion
	post partum	im gebo- rensfähigen Alter	prä- pubertär		
EHRENGUT u. KOHLMANN (1970)		123		Cendehill	100 %
FARQUHAR (1970)	115			Cendehill	98 %
GRÜNBERGER und Mitarb. (1972)	118			Cendehill	87,2 %
HAAS und Mitarb. (1970)		468		Cendehill	100 %
HALSTEAD und DIWAN (1971)		15		Cendehill	100 %
HORSTMANN und Mitarb. (1970)	105			Cendehill	92 %
INGALIS (1971)		23		RA 27/3	100 %
ISACSON und Mitarb. (1971)	35 38 34			Cendehill	100 %
				HPV 77 DE-5	95,5 %
				HPV 77DK-12	100 %
JUST und Mitarb. (1969)			345	Cendehill	97,5 %
KOHLBERG (1969)			20159	Cendehill	97,8 %
			146	HPV 77DK-12	97 %
			123	HPV 77 DE-5	96 %
MAC DONALD und Mitarb. (1971)	100	53		Cendehill	99,3 %
MAJER (1967)		30		Cendehill	100 %
PETERSEN und BÜCHE (1973)			292 s.c. 82	RA 27/3	100 %
			intra- nasal	RA 27/3	99 %
PRINZIE (1971)			123	HPV 77 DE-5	95 %
			146	HPV 77DK-12	96 %
			150	Cendehill	97 %
THOMSEN und v. BUTTLAR (1971)			1231	Cendehill	99,6 %
THOMSEN (1973)			200 s.c. 200	RA 27/3	99,5 %
			intra- nasal	RA 27/3	80-99,5 %
VIVELL (1969)	62	79		Cendehill	100 %
WEBB (1970)	96			Cendehill	97,8 %
ZELLWEGER (1969)			463	Cendehill	100 %
WALLACE und ISACSON (1972)			27	RA 27/3 s.c.	100 %
			27	RA 27/3	95,7
				intra- nasal	95,7
			22	HPV 77 DE-5	95,7

Es wird allgemein diskutiert, ob die Höhe der Antikörperbildung von hormonellen Veränderungen in der postpartalen Periode beeinflußt werden kann. Während BOUE'et al. (1969) sowie HOFMANN et al. (1973) vermuten, daß es in der postpartum Periode zu einer allgemeinen Suppression des Immunstatus kommt, die dann für niedrigere Rötelnantikörper-Titer verantwortlich sein könnte, verneinen dies HORSTMANN et al. (1970) und FARQUHAR (1970), die in ihren Impfstudien feststellen, daß es keinen Anhalt für eine durch hormonelle Einflüsse in der postpartalen Periode bedingte Reduzierung der Reaktionsrate gibt.

3.6 Dauer der Immunität und Booster-Effekt bei Revakzination

Nach einem Infekt mit einem Röteln-Wildstamm kommt es zu einer langdauernden, in der Regel lebenslänglichen Immunität. Für die letztgültige Beurteilung der Dauer der Immunität nach Röteln-Schutzimpfung ist der Zeitraum bis heute zu kurz. Einige Autoren gehen davon aus, daß nach Impfung gegen Röteln wahrscheinlich lebenslang genügend hohe Antikörpertiter gebildet werden (BURROWS und BOLLMANN 1969, DAVIS et al. 1971, KOHLENBERG 1969), die meisten ziehen jedoch die Möglichkeit in Betracht, daß der bei Kindern durch Röteln-Impfung erzeugte Schutz nicht während der gesamten Zeit der Geschlechtsreife ausreichen könnte (BALDWIN und FREESTONE 1971, MEYER und PARKMANN 1971, SIEGERT 1971, GOLL 1971a).

Die heute erhältlichen Impfstoffe führen, wie bereits beschrieben, bei 95 - 100% der Impflinge zu einer anhand des Hämagglutinations-Hemmungstestes feststellbaren Serokonversion. Die Höhe der Antikörperbildung ist jedoch nicht so hoch wie nach Wildvirus-Infektion, sie liegt um ca. 2 Stufen niedriger (DIETEL 1971, EHRENGUT und KOHLMANN 1970, PETERSEN 1972), ENDERS-RUCKLE (1970), GROSCURTH und KISTLER (1974), JUST et al. (1969) beschreiben einen 4-8-fach niedrigeren Titer, der auch vom verwendeten Impfstoff abhängen zu sein scheint.

So liegt der mittlere geometrische Titer nach "RA 27/3"-Impfung höher als nach Injektion mit "Cendehill"-Vakzine (THOMSEN 1973, FAIRFOX und HUTCHINSON 1972), "RA 27/3"-Vakzine produzieren deutlich höhere Antikörper-Titer als der HPV-77 DE-5-Impfstoff (WALLACE und JSACSON 1972).

Um die durch eine Impfung induzierte Resistenz gegen einen Röteln-Wildvirus-Infekt zu verbessern, empfehlen verschiedene Untersucher die Revakzination, um einen Booster-Effekt zu erreichen mit dem Ziel, den Immunstatus der Erstimpflinge zu verbessern. DELANEY (1971) weist in seiner Studie darauf hin, daß fast 10 % der in der Jugendzeit geimpften Mädchen bei einer zweiten, post partal durchgeführten Röteln-Antikörpertiter-Bestimmung nur noch ungenügende Titer vorwiesen. Ähnlich weisen auch GOLL (1971 a), ENDERS-RUCKLE (1971) und SIEGERT (1971) darauf hin, daß nach praepubertaler Erstimpfung die post partum Impfung als Wiederauffrischimpfung im Fall eines vorzeitigen Erlöschens des Impfschutzes in Betracht zu ziehen ist.

Bei den praevakzinal bereits immunen Personen bewirkt die Impfung nur einen sehr geringen Booster-Effekt. Offensichtlich besteht ein Zusammenhang zwischen Boosterungsfähigkeit und praevakzinalen Antikörpertitern insofern, als die Boosterung durch niedrige praevakzinale Antikörpertiter begünstigt wird (HAAS et al. 1970)

3.7 Reinfektion

Wie schon beschrieben, verursacht eine natürliche Infektion höhere Antikörpertiter als eine durch attenuierte Viren hervorgerufene Infektion. Es gibt hinsichtlich der klinischen Symptomatik und der Antikörperreaktion zwischen Primärinfektion und Reinfektion deutliche Unterschiede, die nachfolgende Tabelle wiedergibt.

Tab.: Vergleich zwischen primärer Rötelninfektion
und Reinfektion, (KRUGMANN 1973).

Klinik	Primärinfektion	Reinfektion
Exanthem	Ja/nein	nein
Immunantwort	IgM, dann IgG	nur IgG
Virusnachweis	positiv	positiv od negativ
im Pharynx	Dauer: 1-3 Wochen Titer: hoch	Dauer: 1-4 Tage Titer: niedrig
Virämie	positiv	negativ

Anders als bei der Primärinfektion tritt also bei der Reinfektion keine Virämie auf (EVRARD 1973, KRUGMANN 1973, WEIDINGER und SCHLAYER 1974). Als wichtigstes diagnostisches Merkmal für die Beantwortung der Frage, ob eine Primär- oder eine Sekundärinfektion vorliegt, dient die Bestimmung der Immunglobuline. Während nach einer Primärinfektion als Immunantwort IgM-Antikörper und anschließend IgG-Antikörper gebildet werden, entstehen nach einer Reinfektion nur Antikörper der IgG-Fraktion (BOUË et al. 1971, KRUGMANN 1973).

Reinfektionen nach einem natürlichen Rötelninfekt werden vereinzelt beschrieben. BOUË et al. (1971) berichten von 3 Patientinnen, die nach abgelaufener Wildvirus-Infektion während einer Frühschwangerschaft reinfiziert wurden. Alle 3 Patientinnen zeigten einen deutlichen Anstieg des Röteln-Antikörpertiters, bei den Immunglobulinen war nur die IgG-Fraktion erhöht. Nach der Geburt waren die Kinder dieser 3 Frauen vollkommen gesund. DAVIS et al. (1971) beobachteten bei 1 von 66 Kindern mit natürlich erworbener Immunität Zeichen einer Röteln-Reinfektion. Allgemein weist VIVELL (1972 a) darauf hin, daß nach einer früher durchgemachten Röteln-Infektion zwar eine Reinfektion

mit Röteln-Viren nicht sicher ausgeschlossen werden könne, eine Virämie sei aber dabei noch nie festgestellt worden.

Im Gegensatz zu den eher seltenen Fällen von Reinfektion bei vorbestehender, natürlicher Immunität scheint bei röteln-geimpften Personen eine Reinfektion nach Kontakt mit einem Röteln-Wildstamm bedeutend häufiger zu sein. HORSTMANN et al. (1970 b) fanden während einer Röteln-epidemie bei 12 von 15 vorher erfolgreich mit "Cende-hill-Stamm" geimpften Personen einen deutlichen Titeranstieg an hämagglutinierenden Röteln-Antikörpern. Dagegen zeigten nur 5 der in dieser Untersuchungsreihe als Kontrolle dienenden Gruppe von 149 Personen mit natürlich erworbener Immunität eine Vermehrung der spezifischen Antikörper.

Die Wahrscheinlichkeit einer Wildvirus-Reinfektion hängt anscheinend von der Höhe der vorbestehenden Antikörper ab: HAAS et al. (1970), KRUGMANN (1973), MEYER und PARKMANN (1971) weisen darauf hin, daß Reinfektionen besonders bei Personen mit niedrigen Antikörper-Titern vorkommen, sie jedoch subklinisch, stark abgeschwächt und ohne Virämie verlaufen. Nach GROSCURTH und KISTLER (1974) verlaufen in der Mehrzahl der Fälle erneute Rötelninfekte klinisch inapparent, die Möglichkeit einer nachfolgenden Virämie wird diskutiert.

Bei einem Teil der vakzinierten und dennoch reinfizierten Personen wird das Virus während einer kurzen Periode durch die Schleimhäute des Nasopharyngeal-Raumes ausgeschieden. Eine mögliche Erklärung hierfür sieht PETERSEN (1972) darin, daß im Gegensatz zum Wildvirus-Infekt das Impfvirus subcutan appliziert wird. Hierdurch ist die Eintrittspforte für das Wildvirus, der Nasen-Rachen-Raum, nicht hinreichend gegen eine Reinfektion geschützt. Anders scheint dies bei RA 27/3 -Impfstoff zu sein, der auch intranasal verabreicht werden kann. WALLACE und JSACSON (1972) und PETERSEN et al. (1973) berichten in ihren Impfstudien, daß die Reinfektionsrate nach intranasaler RA 27/3 - Impfung in wesentlich geringerem Ausmaß beobachtet wurde.

3.8 Verträglichkeit

Die Verträglichkeit der Röteln-Impfstoffe ist nach Angaben aller Autoren in der Regel gut. Es können jedoch, ebenso wie bei einem natürlichen Rötelninfekt, auch nach einer Rötelnschutzimpfung typische Nebenreaktionen auftreten, die aber relativ selten sind und meist abgeschwächt verlaufen. Die am häufigsten genannten postvakzinalen Beschwerden sind: Gelenksbeschwerden, schmerzhaftes Lymphdrüschwellung, respiratorischer Infekt, flüchtiges Exanthem, Fieber und Kopfschmerzen, sowie vereinzelte lokale Unverträglichkeitserscheinungen an der Injektionsstelle wie Brennen, Rötung oder druckschmerzhaftes Schwellung (HAAS et al. 1970, MAJER 1967, PETERSEN 1972). Die Häufigkeit der Nebenwirkungen scheint von Alter und Geschlecht des Impflings sowie vom Typ des verwendeten Impfstoffes abhängig zu sein. Während z.B. nach Impfung mit dem HPV-77 DE-5-Impfstoff bei Kindern unter 12 Jahren praktisch keine Nebenwirkungen auftraten, klagte dagegen ein höherer Prozentsatz der über 26-jährigen Impflinge über mehr oder weniger starke Gelenksbeschwerden (SWARTZ et al. 1971, WEIBEL et al. 1972). Kinder und männliche Erwachsene nach Impfung zeigten praktisch keine Nebenwirkungen, bei der Gruppe der erwachsenen Frauen wurden deutliche Begleiterscheinungen beobachtet (DELANEY 1972). Bei der Verwendung des Impfstammes HPV-77 DK-12 wurden jedoch von CHIN et al. (1971 b) auch bei 7 % der geimpften Kinder Nebenwirkungen beschrieben: Arthralgien, Arthritiden und Parästhesien standen im Vordergrund der Beschwerden, wobei Mädchen häufiger befallen waren als Knaben.

In verschiedenen Vergleichsuntersuchungen zwischen den Impfstoffen HPV-77 DE-5, HPV-77 DK-12 und Cendehill strain zeigt sich, daß die Gelenksbeschwerden, die als die häufigsten Impfnebenwirkungen allgemein beschrieben werden, nach Impfung mit dem HPV-77 DK-12-Impfung viel öfter auftraten als nach Applikation von HPV-77 DE-5 und dem Cendehill

strain, wobei dieser Impfstoff als der am besten verträgliche bezeichnet wurde (HORSTMANN et al. 1970 a, JSACSON et al. 1971, KRUGMANN 1973, PRINZIE 1971). In vergleichenden Studien zwischen den Impfstoffen HPV-77 DE-5 und RA 27/3 (WALLACE und ISACSON 1972 a) bzw. Cendehill und RA 27/3 (THOMSEN 1973) wurde dem RA 27/3 -Impfstoff eine ebenso gute Verträglichkeit attestiert wie den beiden vorgenannten, ähnlich äußerten sich KRUGMANN (1973) und WEBB (1970). WALLACE et al. (1972 b) beobachteten, daß bei vorausgegangenen Gelenkerkrankungen impfbedingte Gelenkbeschwerden besonders häufig auftraten.

Abgesehen davon, daß impfbedingte Gelenkreaktionen bei Kindern und Männern seltener auftreten als bei Frauen (DELANEY 1971, BALDWIN und FREESTONE 1971, PETERSEN 1972), scheint bei Frauen auch ein Zusammenhang zwischen dem hormonellen Status und den Gelenkbeschwerden nach Impfung zu bestehen: So traten bei Frauen nach der Entbindung und solchen, die Kontrazeptiva einnahmen, Gelenkaffektionen etwas seltener auf (BOUÉ et al. 1969, KRUGMANN 1973, WEIBEL et al. 1969).

Die nach einer Rötelnimpfung auftretenden, meist nur kurzdauernden Arthralgien und Arthritiden führen WALLACE et al. (1972 b) mit großer Wahrscheinlichkeit auf eine Impfvirämie zurück: Sie punktierten Gelenke von drei vakzinierten Kindern mit nachfolgenden deutlichen Gelenkbeschwerden und konnten aus den Gelenkpunktaten Impfvirus isolieren.

Vereinzelt wurden auch Fälle von schwerwiegenden post-vakzinalen Syndromen beschrieben. So untersuchten GILMARTIN et al. (1972) 36 Kinder im Alter von 2 - 12 Jahren, die nach Rötelnimpfung mit Cendehill, HPV-77 DE-5 oder HPV-77 DK-12 ein myeloradikuloneuritisches Syndrom der oberen (arm-syndrome) oder unteren Extremitäten (leg-syndrome) entwickelt hatten. Die Symptome, vorwiegend nächtlich auftretende Parästhesien mit teilweise stechenden Schmerzen, traten erst oft nach einem Intervall von 4 - 6 Wochen auf und blieben in einigen Fällen sogar bis zu sechs Monaten bestehen. Während

früher experimenteller Studien wurde auch die Frage nach einer möglichen allergischen Reaktion nach Rötelnimpfung aufgeworfen. GRAYSTON et al. (1969) beobachteten während einer Epidemie auf Taiwan, daß drei Kinder anaphylaktoide Symptome kurz nach Rötelnimpfung mit HPV-77 DK-12 entwickelten. ZELLWEGER et al. (1969), die 46½ junge Mädchen mit "Cendehill strain" impften und am 3.-6. Tag post vaccinationem bei sechs Impflingen ein kurzdauerndes Exanthem beobachteten, vermuteten ebenfalls eine allergische Genese. Demgegenüber stellten MEYER und PARKMANN (1971) fest, daß nach mehr als zwei Millionen Impfungen keine anaphylaktoide Reaktionen bemerkt werden konnten.

Unterschiede bei den Nebenreaktionen nach intranasaler und subcutaner Impfung mit RA 27/3 wurden nur vereinzelt vorgefunden. PETERSEN, BÜCHE et al. (1973) beobachteten, daß nach intranasaler Impfung die Nebenreaktionen insgesamt etwas niedriger waren als nach subcutaner Impfung. Im besonderen waren es das Exanthem, das in der Gruppe der subcutan Geimpften in 5,8 - 6 % der Fälle genannt wurde, sowie die Lymphknotenschwellung (0 % gegenüber 2,6 %). Bei Berücksichtigung aller Beschwerden ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Impfmethoden, was auch FAIRFOX und HUTSCHINSON (1972) und PLOTKIN et al. (1969) bestätigten.

3.9 Infektiosität

Bei allen im Handel befindlichen Rötelnimpfstoffen handelt es sich um Suspensionen von lebenden, abgeschwächten Viren. Aus diesem Grund gilt die aktive Röteln-Schutzimpfung während einer Schwangerschaft als absolute Kontraindikation!

Nach der Impfung wird an der Injektionsstelle vermutlich eine lokale Vermehrung des Virus produziert.

Von hier aus erreicht der Erreger entweder frei oder in den Leukozyten das Gefäßsystem (GROSCURTH und KISTLER 1974). Gelangt das Impfvirus bei einem prävakzinal seronegativen Impfling in die Blutbahn, so kommt es wahrscheinlich zu einer Impfvirämie. Somit kann die Röteln-Schutzimpfung bei einer schwangeren Frau die Gefahr eines Infektes sowohl der Plazenta als auch des Fetus mit sich bringen (KLEINEBRECHT 1974). Aus verschiedenen Untersuchungen geht hervor, daß diese Möglichkeit besteht: LARSON et al. (1971) untersuchten Feten und Plazenten von 9 in graviditate geimpften Frauen - nach einer Schwangerschaft war hier nicht gefragt worden- und fanden in 3 Fällen histologisch entzündliche Veränderungen an Dezidua- und Plazentagewebe. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch PHILLIPS et al. (1970), die Rötelnvirus aus der Dezidua von einer während der Frühschwangerschaft geimpften Frau isolierten. Das Organ zeigte histologisch lymphohistiozytäre, perivaskuläre und periglanduläre Veränderungen, wie sie auch nach natürlichem Rötelninfekt auftreten.

Über den bisher einzigen Fall eines Nachweises von Impfvirus aus einem fetalen Organ berichteten VAHERI et al. (1972): sie impften 35 Frauen in der Schwangerschaft, bei denen eine Interruptio vorgesehen war. Aus dem Interruptionsmaterial wurde in 6 dieser Fälle aus den Plazenten Impfvirus isoliert, in einem Fall auch aus einer fetalen Niere, jedoch ohne Nachweis der Organmißbildung. Auch andere Untersuchungen ergaben keinen Hinweis dafür, daß das Impfvirus embryonale Schädigungen hervorruft. In Finnland wurde bei 5 vorher seronegativen Frauen nach Impfung in graviditate das Impfvirus konstant im Respirationstrakt, Blut und Zervixschleim, nicht jedoch im foetalen Gewebe isoliert; im Japan wurden 7 seronegative Frauen von der Schwangerschaftsunterbrechung mit Cendehill oder RA 27/3 geimpft, das foetale Gewebe ergab aber keinen Hinweis für eine Rötelnembryopathie (VIVELL 1969).

Ähnliche Beobachtungen machten auch BOLOGNESE et al. (1972) und Mc DONALD et al. (1971).

Eine Erklärung dafür, daß das Impfvirus nicht auf das embryonale Gewebe übergeht, geben LARSON et al. (1971) und PRINZIE et al. (1969): sie halten es für möglich, daß das attenuierte Impfvirus die Plazenta-Fetus-Schranke nicht durchdringt oder daß es seine Infektiosität für menschliches embryonales Gewebe verloren hat.

Auf keinen Fall kann jedoch mit absoluter Sicherheit gesagt werden, daß das Rötelnimpfvirus nicht zu einer dia-plazentaren Infektion des Embryo führt.

3.10 Kontagiosität

Eine Übertragung des Impfvirus durch Tröpfcheninfektion auf empfängliche Kontaktpersonen scheint nicht zu bestehen, da selbst bei engstem Hauskontakt Kontaktinfektionen nicht aufgetreten sind. Nach Impfung mit Cendehill bei über 600 Wöchnerinnen traten Kontaktinfektionen niemals auf (GOLL 1971 a). HILLEMANN et al. (1969) impften über 10 000 seronegative Kinder mit HPV-77 DE-5 und fanden im Rahmen ihrer Nachuntersuchungen keine Anzeichen für postvaksinale Kontaktinfektionen. HALSTEAD und DIWAN (1971) applizierten den Cendehill-Impfstoff 15 seronegativen Frauen, deren Ehemänner keine im Hämagglutinationshemmtest erkennbare Antikörper hatten. Alle Frauen entwickelten Röteln-Antikörper, jedoch zeigte keiner der Ehemänner 5 -8 Wochen nach Impfung dieser Frauen eine Serokonversion. Zu ähnlichen Beobachtungen kamen auch SCOTT und BYRNE (1971); während einer großen Impfkaktion kam es in 30 Fällen zu einem engen Kontakt zwischen Impflingen und graviden Frauen, eine Serokonversion wurde bei den Schwangeren jedoch nicht beobachtet. KOHLENBERG (1969) impfte in geschlossenen Heimen mit Cendehill-strain 692 seronegative Kinder, die mit 512 anderen sero-

negativen Kindern, die nicht geimpft wurden, im Kontakt blieben. 6 - 8 Wochen später wurde bei 98 % der Geimpften eine Serokonversion nachgewiesen, bei keinem der 512 nicht geimpften Seronegativen war es zu einer Serokonversion gekommen.

Bei den neugeborenen Kindern der postpartal geimpften Frauen traten keine Zeichen einer Impfvirus-Infektion auf (JSACSON et al. 1971, PRINZIE 1971), GOLL (1971 a und b) weist außerdem darauf hin, daß das Gedeihen der Neugeborenen, von denen eine Vielzahl gestillt wurde, durch die Impfung der Mütter nicht beeinträchtigt wurde.

Zur Frage der Kontagiosität des RA 27/3 - Impfstoffes schreibt THOMSEN (1973): "Theoretisch erscheint wegen der Infizierbarkeit der Nasenschleimhaut durch das RA 27/3-Virus eine Ausbreitung des Impfvirus auf empfängliche gefährdete Kontaktpersonen eher möglich als nach Impfung mit dem Cendehill-Impfstoff. Dennoch konnte wie nach Impfung mit Cendehill-Vakzine trotz intensiver Untersuchung niemals eine Kontaktinfektion nach subkutaner oder intranasaler Applikation von Ra 27/3-Vakzine beobachtet werden".

3.11 Zeitabstand zu anderen Impfungen und Impfschadensfrage

Nach der Empfehlung des Bundesgesundheitsamtes ist zwischen der Schutzimpfung mit Röteln-Lebendimpfstoff und einer Impfung mit einem anderen attenuierten Impfstoff (BCG, Gelbfieber, Masern, Mumps, Pocken, Polio) ein Mindestabstand von 4 Wochen einzuhalten; nach Pocken - wiederimpfung soll der Abstand 1 Woche betragen. Diese Angaben gelten unter der Voraussetzung, daß die Impfreaktion abgeklungen ist und keine Komplikationen aufgetreten sind. Ein Zeitabstand zu inaktivierten Impfstoffen ist nicht erforderlich.

Laut Bekanntmachung des Bayerischen Staatsministerium
des Inneren vom 21. April 1972 gehört in Bayern mit
Wirkung von 1. Juni 1972 die aktive Röteln-Schutzimpfung
zu den öffentlich empfohlenen Schutzimpfungen. Im Fall
eines Impfschadens genießt der Impfling den Schutz des
Staates.

N a c h t r a g

In einer neuesten Veröffentlichung berichten BEST, BANATVALA und BOWEN (1974) von einer neuen japanischen Röteln-Vakzine, dem Stamm To - 336.

Der Stamm To - 336 wurde 1969 von den Japanern KONO et al. entwickelt und durch Passagen auf primären Nierenzell-Kulturen des Guinea-Schweines erhalten.

Die Autoren vergleichen den neuen Impfstamm mit den Vakzinen RA 27/3, Cendehill und HPV-77 DE-5. In dieser Impfstudie (142 seronegative Patientinnen wurden geimpft) wurde nach Applikation von To - 336 eine etwas höhere Serokonversionsrate erzielt als nach Impfung mit RA 27/3 oder HPV-77 DE-5, während dagegen die Cendehill-Vakzine eine deutlich niedrigere Serokonversion bewirkte.

Impfreaktionen, besonders Arthralgien und Arthritiden, wurden vornehmlich nach Impfung mit HPV-77 DE-5 und RA 27/3 beobachtet, weniger nach Gabe von Cendehill, am wenigsten nach To - 336. In ihrer Studie weisen die Autoren darauf hin, daß impfbedingte Gelenkbeschwerden am häufigsten in den ersten sieben Tagen nach Beginn der Menstruation auftreten. Da aber Gelenkssymptome meistens zwischen dem 13. - 21. Tag post vaccinationem auftreten, könnte nach Angaben der Autoren die Befallsquote erheblich gesenkt werden, wenn innerhalb der letzten 7 Tage des Menstruationszyklus geimpft wird.

BEST, BANATVALA und BROWEN überprüfen z.Zt. die Vermutung, daß der To - 336-Impfstoff nicht teratogen ist.

IV. Eigene Untersuchungen

Röteln-Antikörperbestimmung post partum und post abortum mit dem Hämagglutinationshemmungstest. (Röteln-HAH-Test)

1. Auswahl der Patientinnen

In der Zeit vom 1.8.1971 bis 28.3.1972 wurden an der II. Frauenklinik der Universität München 500 Frauen im Alter von 15 - 43 Jahren 1 bis 3 Tage post partum oder post abortum mit dem HAH-Test auf Röteln-Antikörper untersucht.

2. Testmaterial und Untersuchungstechnik

Als Methode zum Nachweis von Antikörpern gegen das Rötelnvirus wurde der Röteln-HAH-Test verwendet. Die Methodik folgte im wesentlichen den Angaben von STEWART et al. (1967).

2.1 Die Hämagglutination

Bestimmte Viren einschließlich das Rötelnvirus haben die Fähigkeit, Erythrozyten zu agglutinieren (Hämagglutination). Gleiche Teile von Virus (Virusantigen) und Erythrozyten, z.B. von Hühnern oder Tauben werden zusammengemischt, inkubiert und dann auf Hämagglutination überprüft. Nicht agglutinierte Erythrozyten sammeln sich am Boden des Röhrchens, während agglutinierte Erythrozyten ein diffuses Muster bilden. Der Hämagglutinationstest kann als Nachweis für ein hämagglutinierendes Virus oder als Maßstab (Titer) für die gesamte Virusmenge in einer Probe benutzt werden.

2.2 Das Microtiter-System

Das Microtiter-System. findet sein Hauptanwendungsgebiet bei serologischen Untersuchungen und ist besonders für Rötelnuntersuchungen geeignet. Es ist eine schnelle

und wirtschaftliche Methode zur Durchführung von serologischen Tests, die sich besonders für den Röteln-HAH-Test eignet. Gegenüber den herkömmlichen Teströhrchen werden Plastikplatten mit kleinen Vertiefungen benutzt. Anstelle von Pipetten wird mit Microtropfern und Micromischquirlen (Microverdünner) gearbeitet. Je nach Größe werfen die Microtropfer 0,025 ml oder 0,05 ml Tropfen aus. Mit den Microverdünnern können entsprechend 0,025 ml oder 0,05 ml übertragen werden.

2.3 Testmaterial

Es wurden folgende Reagenzien (Fa. FLOW laboratories GmbH, Bonn) verwandt:

RBC Diluent

Borat-Saline Lösung

Bovalbumin-Borat-Saline Lösung

Kaolin (25%ige Suspension)

Alsever Lösung

HA Antigen (lyophilisiert), Titer 1:128

HAI negativ human serum, Titer negativ

2.4 Testablauf

2.4.1 Vorbehandlung der Patientenserum

Je 0,2 ml der zu untersuchenden Seren werden zur Beseitigung unspezifischer Inhibitoren mit 0,6 ml einer 25%igen Kaolinaufschwemmung behandelt. Nach 20 Min. Inkubationszeit bei Zimmertemperatur werden die so vorbehandelten Seren 20 Min. bei 2000 U/Min. zentrifugiert; der nun klare Überstand wird in neuen sterilen Röhrchen aufgefangen. Um unspezifische Agglutinine zu entfernen, werden 0,05 ml einer 50%igen Kükenerythrozytenaufschwemmung (gleiche Teile Erythrozyten und RBC Diluent) in jedes Röhrchen zupipettiert; nach kurzem Aufschütteln für 1 Std. bei 4° C belassen und anschließend abzentrifugiert. Der erythrozytenfreie Überstand wird 30 Min. in einem Wasserbad bei 56° C inkubiert, dann mit 0,2 ml einer Bovalbumin-Borat-Saline Lösung verdünnt. Es besteht jetzt eine Ausgangsverdünnung von 1:8.

2.4.2 Herstellen der Röteln-Antigen-Gebrauchsverdünnung

Lyophilisiertes Röteln-Antigen wurde in einer konstanten Konzentration von 1:128 verwandt. Diese Antigen-Verdünnungsstufe entspricht 1 Hämagglutinations-(HA) Einheit. 1 HA-Einheit ist der reziproke Wert der höchsten Antigen-Verdünnungsstufe, bei der noch eine deutliche Agglutination zu sehen ist. Für den Hämagglutinations-hemm-Test ist eine Antigen-Konzentration von 4 HA-Einheiten erforderlich (BEHRENS und MAULER (1971). STEWART et al. (1967), ZELL-WEGER et al. (1969), d.h., das Antigen mit einem Titer von 128 Einheiten muß mit Bovalbumin-Borat-Saline-Lösung verdünnt werden nach der Formel:

$$\frac{\text{Antigen-Titer}}{\text{gewünschte Einheiten}} = \frac{128}{4} = \text{Verdünnung } 1:32 = 4 \text{ Einh.}$$

1 ml lyophilisiertes Röteln-Antigen muß also mit 32 ml (oder 0,1 ml mit 3,2 ml) Bovalbumin-Borat-Saline-Lösung verdünnt werden.

2.4.3 Kükenerythrozyten-Verdünnung

Die Kükenerythrozyten stammen von bis zu 24 Std. alten, ungefütterten Küken. Erythrozyten werden nach mehrmaligem Auswaschen mit Alsever-Lösung bei 4° C aufbewahrt. Vor Gebrauch wird das Blut-Alsever-Gemisch zentrifugiert, der Überstand abgegossen, dreimal werden die Erythrozyten mit RBC-Diluent gewaschen und jeweils bei 1000 U/Min. zentrifugiert. Nach Abgießen des Überstandes sind nun die Kükenerythrozyten für die Aufschwemmung mit RBC-Diluent für die erforderliche Erythrozyten-Verdünnung gebrauchsfertig.

2.4.4 Erstellen einer geometrischen Verdünnungsreihe

Auf Microtiter-Platten (V-Platten) wird mit Boratpuffer je Serum eine geometrische Verdünnungsreihe mit dem Faktor 2 von 1:8 bis 1:4096 (Volumen 0,025 ml) unter Zuhilfenahme von Microtitrier-Pipetten und Microdilutern hergestellt.

2.4.5 Zupipettieren von Röteln-Antigen

Zu jeder Serumverdünnung werden anschließend 0,025 ml Röteln-Antigen in einer frisch hergestellten Gebrauchsverdünnung zupipettiert. Der Testansatz wird jetzt 1 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen.

2.4.6 Kükenerythrozyten-Suspension

Nach 1 Std. werden 0,025 ml einer 0,25%igen Kükenerythrozyten-Suspension zugefügt.

Das Reaktionsgemisch Serum + Antigen + Erythrozyten-Suspension wird mindestens 2 Std., besser aber über Nacht, bei 4° C stehengelassen, um ein exaktes Ablesen des HHT zu ermöglichen.

2.4.7 Kontrollansätze

Zur Überprüfung des richtigen Testablaufs wurden bei jedem Test Kontrollansätze durchgeführt.

Norm-Werte:

Positives Kontroll-Serum	Agglutination in bestimmter Titer-Höhe
negatives Kontroll-Serum	keine Agglutination in allen Titerstufen
Antigen-Kontrolle	keine Agglutination
Erythrozyten-Kontrolle	Agglutination
Patientenserum-Kontrolle	Agglutination

Bei jedem Test wurden ein sicher negatives, sowie ein positives menschliches Serum bekannten Titers mitgeführt. Das negative Serum zeigte in keinem Fall Hämagglutinationshemmung, der Titer des positiven Serum schwankte gelegentlich um 1 Titerstufe nach oben oder unten. Bei jedem Testdurchgang zeigten die Antigen-Kontrolle stets keine Agglutination, die Erythrozytenkontrolle stets Agglutination und die Serumkontrollen

in 498 von 500 Fällen Hämagglutination, wobei das Ausbleiben der HA in diesen beiden Fällen nicht geklärt werden konnte.

2.4.8 Ablesen der Werte

Es wurde diejenige Serumverdünnung abgelesen, die die Hämagglutination noch vollständig hemmt. Sie ist erkennbar an einem scharf begrenzten roten Punkt (= nicht agglutinierte Kükenerythrozyten) am Boden der V-Platten-Vertiefungen. In Anlehnung an GOETZ (1972), ANTONIADIS (1973) und WEIDINGER und SCHLAYER (1974) galten Titer von Null und 1:8 als negativ, von 1:16 und darüber als positiv im Sinne der Röteln-Immunität. Es haben sich dabei folgende Resultate ergeben:

3. Resultate

Bei dem bei 500 Patientinnen durchgeführten Häm-agglutinationshemm-Test wurden folgende Röteln-Antikörper festgestellt:

- a) Tabelle 1: Rötelnantikörper-Titer bei 500 Frauen in der Geschlechtsreife

Titer	Ø	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	>1:512
n	47	32	97	130	106	58	24	6	—
%	9,4	6,4	19,4	26,0	21,2	11,6	4,8	1,2	—

d.h.: 421 von 500 Patientinnen besaßen ausreichend Antikörper gegen Röteln, das ergibt für den gesamten Untersuchungskreis eine Durchseuchung von 84,2%.

- b) Tabelle 2: Durchseuchung bei den einzelnen Altersgruppen, eingeteilt in 5-Jahres-Gruppen

Die Tabelle zeigt, daß die Titerstufe 1:32 den am häufigsten vorkommenden Wert besitzt, dicht gefolgt von den Titerstufen 1:64 und 1:16.

Patientinnen		Röteln- Antikörpertiter								
Alter in Jhrn	Gesamt	Ø	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	>1:512
≤ 15	2				1	1				
16 - 20	77	11	7	11	18	20	8	2		
21 - 25	165	12	8	27	45	39	19	12	3	
26 - 30	129	13	8	20	36	28	17	5	2	
31 - 35	90	10	9	29	19	11	6	5	1	
36 - 40	26	1		6	10	3	6			
über 40	11			4	1	4	2			
Summe	500	47	32	97	130	106	58	24	6	

Tab.: 2

c) Tabelle 3: Röteln-Immunität bei 500 Patientinnen

Bei den gemeinsam mit WELSCH begonnenen Untersuchungen, die im Rahmen einer größeren Impfstudie mit serologischen ⁿLagzeitkontrollen fortgesetzt werden, wurde in Übereinstimmung mit GOETZ (1972) davon ausgegangen, daß eine ausreichende Röteln-Immunität erst ab der Titer-Stufe 1:16 gewährleistet ist, sodaß neben dem völlig negativen Testergebnis auch die Titer-Stufe 1:8 noch als seronegativ bewertet wurde. Anhand dieser Beurteilung ergibt sich folgende Übersicht bei den einzelnen Altersgruppen, die in

Tabelle 4: die dementsprechenden prozentualen Verhältnisse angibt.

Röteln - Antikörper-Titer bei 500 Frauen

Alter [Jhr.]	$\emptyset$	1:8	$\geq 1:16$	n
≤ 15	-	-	2	2
16 - 20	11	7	59	77
21 - 25	12	8	145	165
26 - 30	13	8	108	129
31 - 35	10	9	71	90
36 - 40	1	-	25	26
≥ 41	-	-	11	11
	47	32	421	500

Tab.: 3

desgleichen in % ausgedrückt

Alter [Jhr.]	$\emptyset$	1:8	$\geq 1:16$	
≤ 15	-	-	0,4 %	
16 - 20	2,2 %	1,4 %	11,8 %	
21 - 25	2,4 %	1,6 %	29,0 %	
26 - 30	2,6 %	1,6 %	21,6 %	
31 - 35	2,0 %	1,8 %	14,2 %	
36 - 40	0,2 %	-	5,0 %	
≥ 41	-	-	2,2 %	
	9,4 %	6,4 %	84,2 %	100 %

Tab.: 4

d) Tabelle 5: Röteln-Antikörpertiter bei 500 Patientinnen, aufgeschlüsselt nach der Zahl ihrer Geburten.

	Ø	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	> 1:512	n =
na li- u. I.-para	24	16	43	63	51	27	15	1	-	240
I.-para	15	10	28	40	33	18	3	5	-	152
II.-para	2	4	16	16	12	7	3	1	-	61
IV.-para	4	2	2	4	8	2	-	-	-	22
V.-para und mehr	2	-	7	8	2	4	2	-	-	25
n =	47	32	96	131	106	58	23	7	-	500

Tabelle 6: Zusammenfassung von Tab. 5 in die Titerstufen "negativ", 1:8 und 1:16 (und darüber), mit Angabe der Prozentzahlen.

	n	Röteln-Antikörpertiter in Prozent		
		0	1:8	$\geq 1:16$
multi- und I. - para	240	24 (4,8 %)	16 (3,2 %)	200 (40,0 %)
II. - para	152	15 (3,0 %)	10 (2,0 %)	127 (25,4 %)
III. - para	61	2 (0,4 %)	4 (0,8 %)	55 (11,0 %)
IV. - para und mehr	47	6 (1,2 %)	2 (0,4 %)	39 (7,8 %)
Gesamtzahl	500	47 = 9,4%	32 = 6,4%	421 = 84,2%

Tabelle 7: Röteln-Anamnese bei der Gruppe der Frauen mit 4 Geburten und mehr mit den Antikörper-Titern der serologischen Überprüfung.

		Röteln - Antikörper - Titer								
Anamnese	n	Ø	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	>1:
Röteln nicht gehabt	12	3	1	2	2	3	-	1	-	
unsicher	24	2	1	5	6	6	3	1	-	
Röteln gehabt	3	-	-	-	1	-	2	-	-	

Bei 39 von 47 Patientinnen mit 4 und mehr Geburten konnte eine Röteln-Anamnese erhoben werden. Interessant ist hier, daß nur 7 von ihnen (3 positiv, 4 negativ) eine durch den HHT bestätigte zutreffende Aussage machen konnten.

e) Tabelle 8: Röteln-Antikörper-Titer bei 422 Frauen, unterschieden nach dem Geschlecht der Neugeborenen.

	n	T i t e r									
		Ø	1: 8	1: 16	1: 32	1: 64	1: 128	1: 256	1: 512	> 1: 512	
männlich	218 (54,7 %)	21 (5,0 %)	17 (4,0 %)	40 (9,5 %)	50 (11,8 %)	52 (12,4 %)	26 (6,2 %)	9 (2,1 %)	3 (0,7 %)	-	
weiblich	195 (46,3 %)	15 (3,6 %)	13 (3,1 %)	32 (7,6 %)	59 (14,0 %)	40 (9,5 %)	22 (5,2 %)	10 (2,4 %)	4 (0,9 %)	-	
Fehl- geburten	3				3						
Zwillings- geburten: ♀+♀	3	1						1	1		
♀+♂	2			1		1					
♂+♂	1				1						

f) Tabelle 9: Röteln-Anamnese bei 430 Patientinnen mit den serologischen Nachprüfungen

anamnestisch Röteln gehabt *	serologisch geprüft	anamnestisch keine Röteln gehabt	serologisch geprüft	anamnestisch unsicher	serologisch geprüft
35	34 positiv 1 negativ	123	91 positiv 32 negativ	272	235 positiv 37 negativ

Bei der Blutabnahme für die Durchführung des Hämagglutinations-hemm-Tests konnten 430 Patientinnen nach ihrer Röteln-Anamnese befragt werden. Es ist bekannt, daß derartige Angaben recht unzuverlässig sind (fehlende Erinnerung, Verwechslung mit anderen Infektionskrankheiten); das wurde auch hier wieder deutlich.

Bei den anamnestisch unsicheren Angaben stellte es sich heraus, daß 37 Patientinnen (13,6 %) keine Röteln-Immunität, jedoch 235 Patientinnen (86,4 %) eine ausreichende Immunität besaßen. 123 Patientinnen waren der Meinung, keine Röteln-Infektion durchgemacht zu haben, 91 von ihnen (74,0 %) besaßen jedoch Röteln-Antikörper. 35 Patientinnen gaben an, Röteln gehabt zu haben, eine von ihnen (3 %) besaß keine Antikörper.

* Tabelle 10: Röteln-Antikörper-Titer der 35 Patientinnen, die lt. eigener Aussage Röteln gehabt hatten.

Titer	Ø	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512	>1:512
n	1	-	5	8	13	7	-	1	-

g) Tabelle 11: Röteln-Antikörper bei 151 ausländischen Patientinnen.

Titer	Ø	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256	1:512
n	11	8	37	47	27	13	7	1

desgleichen in % :

100 %	7,3 %	5,3 %	24,5 %	31,1 %	17,9 %	8,6 %	4,6 %	0,7 %
-------	-------	-------	--------	--------	--------	-------	-------	-------

Unter den 500 auf Röteln-Antikörper untersuchten Frauen waren 151 Ausländerinnen, in erster Linie aus Griechenland und der Türkei.

4. Selektive aktive Röteln-Schutzimpfung post partum und post abortum

Bei den an der II. Frauenklinik der Universität München getesteten 500 Frauen im gebärfähigen Alter waren 79 (=15,8%) ohne ausreichenden Röteln-Antikörpertiter.

Aufgrund anfänglicher organisatorischer Schwierigkeiten bei der Durchführung des Röteln-HAH-Tests konnten zu Beginn der Testreihe die Röteln-negativen Patientinnen nicht sofort geimpft werden. So wurden 50 Patientinnen erst einige Zeit nach ihrer Krankenhausentlassung angeschrieben mit dem Hinweis auf ihre fehlenden bzw. zu geringen Röteln-Antikörper. Dabei wurden sie gebeten, sich aus diesem Grund impfen zu lassen. 24 der angeschriebenen Frauen reagierten trotz mehrmaligen Anschreibens überhaupt nicht. 4 Frauen verweigerten aus unterschiedlichen Gründen die Impfung ("will sowieso keine Kinder mehr"; "muß mich erst erholen"; "will bald verreisen"). 22 Patientinnen erklärten sich zwar grundsätzlich zur Impfung bereit, doch ließen sich letztlich nur 6 Frauen dieser Gruppe impfen. Wahrscheinliche Ursache: Bis zum Zeitpunkt der Impfung mußte ein mindestens zweimonatiger schwangerschaftsfreier Zeitraum gewährleistet werden, um eine Impfung während einer Frühschwangerschaft mit Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

Nach diesen anfänglichen Schwierigkeiten konnte schließlich die Röteln-Schutzimpfung noch im Wochenbett vorgenommen werden. 27 seronegative Patientinnen wurden geimpft, lediglich zwei verweigerten hier die Impfung.

Zusammenfassend ergibt sich folgendes Bild:
Von den 79 als Röteln-negativ zu betrachtenden Patientinnen waren
49 zur Impfung bereit
24 blieben mehrmals ohne Antwort
6 verweigerten die Impfung.

Von den 49 Patientinnen, die zur Impfung bereit waren, kamen 16 nicht zum vereinbarten Impftermin, es konnten so 33 Frauen geimpft werden.

Vor der Impfung wurde jede Patientin über die möglichen Nebenwirkungen sowie die Freiwilligkeit dieser Impfung aufgeklärt. Außerdem wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, daß innerhalb der nächsten 2 - 3 Monate post vaccinationem keine Schwangerschaft auftreten dürfe. Jeder Impfling gab seine schriftliche Einverständniserklärung zur Röteln-Impfung und erhielt eine schriftliche Vorladung zur nach 6 - 8 Wochen stattfindenden Kontrolluntersuchung.

Als Impfstoff wurde der von PEETERMANS und HUYGELEN (1967) entwickelte "Cendehill strain" angewandt. Dieser Röteln-Impfstoff enthält die gefriergetrocknete Aufschwemmung eines lebenden, stark abgeschwächten Röteln-Virus und ist als Lyophilisat bei einer Temperatur von + 2° C bis + 6° C und unter Lichtabschluß mehrere Monate lang haltbar. Er wird unmittelbar vor der Verwendung mit 0,5 ml Aqua bidest. gelöst und subcutan am Oberarm injiziert. Der Inhalt eines Fläschchens mit 37 mg Trockensubstanz enthält 1000 TCID₅₀ ("Tissue culture infective dose" = für Gewebekulturen infektiöse Dosis) lebendes, abgeschwächtes Rötelnvirus vom Cendehill Stamm.

5. Kontrollen der Impferfolge

33 Röteln-negative Patientinnen wurden mit dem Lebendimpfstoff "Cendehill" geimpft. Bei der Nachuntersuchung nach 6 - 8 Wochen post vaccinationem wurden die Röteln-Antikörper-Titer wiederum mittels Hämagglutinationshemm-Test festgestellt. Die Antikörperreaktionen dieser ursprünglich seronegativen Personen sind in Tabelle 12 dargestellt.

Titer	Ø	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
n = 33	-	1	8	13	8	3	-

Tabelle 12: Serokonversion bei 33 Seronegativen

Alle 33 Patientinnen entwickelten Antikörper mit Titern zwischen 1 : 8 und 1 : 128, die meisten Werte lagen bei 1 : 32 und 1 : 64.

Die Patientin mit der postvaccinalen Titerstufe 1 : 8 hatte die Blutgruppe A Rh neg. . Zur Vermeidung einer Rh-Sensibilisierung wurden ihr unmittelbar post partum (Kind: Rh pos.) wegen vermehrter HbF-Zelleinschwemmung im Blut der Mutter die erhöhte Dosis von 500 Gamma Ig G Anti D appliziert (Normal-Dosis 200 Gamma). Einige Tage später, am 22.12.1971, erhielt sie die Röteln-Schutzimpfung mit Cendehill Stamm.

Am 9.2.1972, also 6 Wochen später, erschien die Patientin zur Röteln-Kontrolluntersuchung. Der Antikörpertiter betrug nun 1 : 8. Ein daraufhin angesetzter Röteln-Antikörper-Test im Ig G Anti D ("Rhesoneutral") ergab einen Titer von 1 : 2048. Hierdurch entstand der Verdacht, daß die im Immunglobulin enthaltenen Röteln-Antikörper das Angehen der Röteln-Impfung unterdrückt haben könnten.

Ein drei Monate später, am 3.5.1972 durchgeführter erneuter Antikörper-Test zeigte jedoch bei dieser Patientin einen Titer von 1 : 32. Somit ergibt sich

Tabelle 13: Titeranstieg bei 33 Seronegativen Frauen nach Impfung postpartum und postabortum

Titer	Ø	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
n = 33	-	-	8	14	8	3	-

Die Frage, ob durch die Röteln-Schutzimpfung bei Patientinnen mit dem Antikörpertiter 1 : 8 eine stärkere Bildung von Antikörpern im Sinne eines möglichen Booster-Effektes hervorgerufen wird als bei Patientinnen mit dem Antikörpertiter Null, kann durch die relativ kleine Zahl von Probanden nicht schlüssig beantwortet werden. Die Aufschlüsselung von Tab. 13 in die prävaccinalen Gruppen: Antikörpertiter Null und Antikörpertiter 1 : 8 läßt ebenso wenig einen deutlichen Unterschied erkennen, wie in Abb. 1 zu sehen ist.

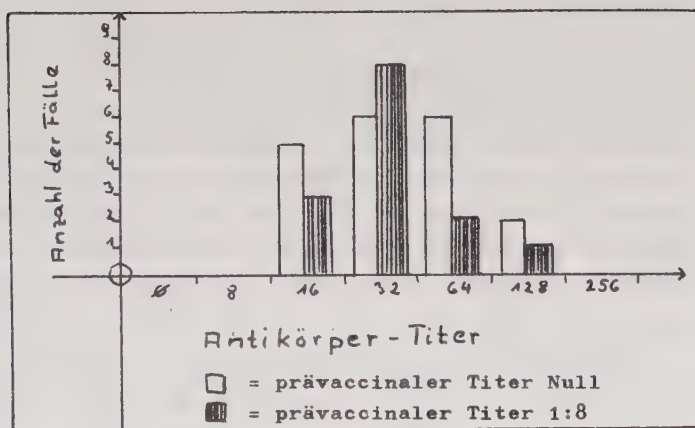


Abb. 1 : Röteln-Antikörper-Titer bei 33 Geimpften, unterschieden nach den prävaccinalen Titerstufen

Impfreaktionen wurden lediglich von zwei geimpften Personen angegeben: leichte Schmerzen in den Kniegelenken in einem Fall, leichte Schmerzen in linker Schulter und linkem Kniegelenk in einem Fall.

V. Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Die mit dem Röteln-HAH-Test erzielten serologischen Resultate stimmen recht gut mit den meisten Ergebnissen früherer Untersucher überein, die eine Röteln-Durchseuchung zwischen 80 - 90 % gefunden haben (siehe auch Übersicht 1).

Betrachtet man die prozentuale Verteilung der Röteln-Antikörper in den einzelnen Altersgruppen (Tab.4), so fällt auf, daß die Röteln-Durchseuchung in der Gruppe 16 - 20 Jhr. wie erwartet relativ niedrig ist, (11,8 %) daß sie in der folgenden Gruppe deutlich steigt und dann wieder bis zur Altersgruppe 31 - 35 Jhr. sinkt. Erst Gruppe 36 - 40 Jhr. und darüber hat die erwartete sehr hohe Durchseuchung.

Ähnliche Ergebnisse erzielten EIFE und VOGT (1970) und HORSTMANN et al. (1970), die jedoch in der Altersgruppe 25 - 29 Jhr. die geringste Durchseuchung feststellten.

Eine Aufteilung der Röteln-Antikörper-Titer nach Erst- und Mehrgebärenden zeigt erwartungsgemäß steigende Durchseuchung mit steigender Geburtenzahl, wobei allerdings die Gruppe der IV.- und Mehr-para etwas aus dem Rahmen fällt. BURROWS und BOLLMANN (1969) sehen hier keinen direkten Zusammenhang zwischen der Anzahl der Schwangerschaften und dem Antikörper-Titer, jedoch steigt mit dem Alter die Durchseuchung proportional.

In zwei Studien zum Problem der Röteln-Impfung haben JUST et al. (1969) und FARQUHAR (1970) festgestellt, daß das Ausmaß der Exposition gegen Röteln-erreger nach sozioökonomischen Verhältnissen unterschiedlich ist. So wurde z.B. bei 15-jährigen Schülerinnen der Volksschule und der Realschule beobachtet, daß 38 % der Realschülerinnen keine Immunität besaßen, dagegen waren es bei den Volksschülerinnen nur 24 % (JUST et al. 1969).

In diese Richtung gehen auch Beobachtungen von HORSTMANN

et al. (1970 a), wonach ein signifikanter Unterschied im Röteln-Antikörper-Titer zwischen Allgemein- und Privatpatientinnen besteht. Allgemeinpatientinnen waren durchweg weniger seronegativ als Privatpatientinnen.

Bei der bei fast allen Patientinnen erhobenen Röteln-anamnese zeigte sich wieder, was auch schon an anderen Stellen berichtet wurde (EHRENGUT und KOHLMANN 1970, HAAS et al. 1970 u.a.). Die von den Patientinnen gegebenen Angaben zu einer Röteln-Infektion sind völlig unzuverlässig (Tab. 9), eine serologische Sicherstellung dieser Aussagen ist unbedingt erforderlich.

Im Anschluß an den Röteln-HAH-Test wurden alle seronegativen Patientinnen mit Cendehill Stamm geimpft, die sich hierfür bereit erklärt hatten. Bei der Nachuntersuchung 6 - 8 Wochen post vaccinationem konnte eine 100%ige Serokonversion festgestellt werden. Dies entspricht auch den Angaben der meisten Autoren, wie aus der "Übersicht über die Serokonversionsraten nach Röteln-Schutzimpfung" ersichtlich ist.

In einem Fall wurde bei der Nachuntersuchung ursprünglich ein Impfversager festgestellt; der Rh-negativen Mutter war vor der Röteln-Schutzimpfung Ig G Anti D appliziert worden. Eine erneute Kontrolle einige Woche später ergab einen eindeutig positiven Antikörper-Titer. Dieses Ergebnis entspricht einer Veröffentlichung von GRÜNBERGER et al. (1972), die Rh-negative Mütter mit Anti D Immunglobulin (Partobulin) behandelten und zugleich die Röteln-Schutzimpfung mit attenuiertem Lebendvirus durchführten. Nach diesen Untersuchungen hat die Anti-D-Prophylaxe keinen Einfluß auf das Angehen der Röteln-Impfung.

VI. Zusammenfassung

An der II. Frauenklinik der Universität München wurde bei 500 Frauen post partum oder post abortum im Alter von 14 - 43 Jhr. der Röteln-Antikörpertiter mit dem Hämagglutinationshemmungs-Test nach STEWART bestimmt.

15,8 % der Probanden hatten keinen ausreichenden Antikörper-Titer: von den 15,8 % zeigten 9,4 % einen Titer von $\leq 1:8$ und 6,4 % einen Titer von 1:8.

Bei 430 Patientinnen konnte eine Röteln-Anamnese erhoben werden. Nur in 66 Fällen (15%) waren die Angaben zutreffend.

Von 79 seronegativen Frauen konnten 33 geimpft werden. Im Rahmen dieser selektiven aktiven Röteln-Schutzimpfung wurde als Impfstoff der "Cendehill Stamm" verwendet. Eine Kontrolle der Serumantikörper 6 - 8 Wochen post vaccinationem ergab eine 100%ige Sero-konversion. Impfreaktionen wurden nur in zwei Fällen angegeben, die praktisch unbedeutend waren.

Eine IgG Anti D - Prophylaxe bei gleichzeitiger Röteln-Schutzimpfung mit attenuiertem Röteln-Virus zeigte in einem Fall ein verzögertes Angehen der Rötelnimpfung.

Das Röteln-Virus, das klinische Bild der prae- und postnatalen Röteln und die Prophylaxe der Röteln-Embryopathie werden beschrieben.

VII. Literaturverzeichnis

1. ANDERSON, S.:
Experimental rubella in human volunteers
J. Immunol. 62 (1949), 29
2. ANTONIADIS, G.:
Zytomegalie- und Rötelninfektionen während der Schwangerschaft
Geburtsh. u. Frauenheilk. 33 (1973), 36
3. ANTONIADIS, G., R. BLESKEN:
Serologische Untersuchungen zu Fragen der Rötelnimmunität
und -prophylaxe
Bundesgesundheitsblatt 2 (1973), 18
4. ANTONIADIS, G., K.-E. GILLERT, W. MARTIN, U. ANTONIADIS:
Immundiffusionstest zur Erfassung von intrauterinen Infektionen
Zbl. Bakt., I.Abt. Orig.A 219 (1972), 273
5. BAER, J.G., E. BERGER und Mitarb.:
Röteln
aus: Infektionskrankheiten und ihre Erreger
Dokumenta Geigy, Basel (1967), 83
6. BAERTSCHI, U.:
Unsere heutigen Kenntnisse über das Rubeolenvirus und
die Embryopathia rubeolosa
Karger, Basel-New York 1966
7. BALDWIN, J.A., D.S. FREESTONE:
Risk of early post-partum pregnancy in context of
post-partum vaccination against rubella
Lancet II (1971), 366
8. BARANDUN, E.:
Die Gamma-Globulin-Therapie. Chemische, immunologische
und klinische Grundlagen.
Karger, Basel-New York, 1. Aufl., 1964
9. BECK, I.:
Röteln: ein Problem in der Schwangerschaft.
Die gelben Hefte (Behringwerke) 20 (1970), 1051
10. BEHRENS, F., R. MAULER:
Nachweis von Röteln-Antikörpern.
Labor. Blätter f. med. Diagn.: Röteln (Behring) (1971), 15
11. BEST, J.M., J.E. BANATVALA, J.M. BOWEN:
New Japanese Rubella Vaccine: comparative trials
Brit. Med. J. 3 (1974), 221
12. BOLOGNESE, R.J., S.L. CORSON, J.L. SEVER und Mitarb.:
Rubella vaccination during pregnancy.
Amer. J. Gynecol. 7 (1972), 903
13. BOUE', A., A. NICOLAS, B. MONTAGNON:
Reinfection with rubella in pregnant women.
The Lancet 7712 (1971), 1251
14. BOUE', A., E. PAPIERNICK-BERKHAEUER, S. LEVY-THIERRY:
Attenuated rubella virus in Women,
clinical trials during the postpartum period
Amer. J. Dis. Child. 118 (1969), 230

15. BOWES, W.A. und Mitarb.:
Rubella antibody screening in a prenatal clinic
using the indirect fluorescent method.
Obstet. and Gynecol. 1 (1970), 7
16. BRODY, J.A., J.L. SEVER, R. Mc ALISHER, G.M. SCHIFF:
Rubella epidemic on St. Paul Island in the Pribilofs 1963
Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 483
17. BURROWS, S., Ch. BOLLMANN:
Rubella hemagglutination inhibition test in an
obstetric population
Obstet. and Gynecol. 5 (1969), 703
18. BUYNAK, E.B., und Mitarb.:
J. Amer. med. Ass. 207 (1969), 2259
19. CHIN, J., A.J. EBBIN, M.G. WILSON, E. LENNETTE:
Avoidance of rubella immunization of women
during or shortly before pregnancy
Jama 4 (1971), 632
20. CHIN, J., S.B. WERNER, H. KUSUKOTO, E.H. LENNETTE:
Complications of rubella immunization in children.
Calif. Med. 114 (1971 b), 7
21. DAVIS, W.J., und Mitarb.:
A study of rubella immunity and resistance to infection.
Jama 4 (1971), 600
22. DELANEY, J.J.:
Rubella vaccination in the puerperium.
Rocky Mountain Med. J. 68 (1971), 46
23. DIETEL, H.:
Röteln und Schwangerschaft.
Münch. med. Wschr. 18 (1971), 685
24. EHRENGUT, H.:
Schutzimpfungen in der Schwangerschaft.
Dtsch. med. Wschr. 97 (1972), 1307
25. EHRENGUT, H., H.G. KOHLMANN:
Zur Seroimmunität gegen Röteln in Hamburg.
Dtsch. med. Wschr. 10 (1970), 501
26. EIFE, G., D. VOGT:
Rötelnantikörper in der weiblichen Bevölkerung,
Untersuchungen in Bayern 1969.
Münch. med. Wschr. 15 (1970). 709
27. ENDERS-RUCKLE, G.:
Probleme der Rötelnschutzimpfung.
Monatsschr. Kinderheilk. 9 (1970), 550
28. EVRARD, J.R.:
Rubella immunity testing and immunization of college women.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 116 (1973), 71
29. FAIRFOX, C.F., D.N. HUTCHINSON:
Intra-nasal rubella vaccination of schoolgirls
using the Wistar RA 27/3 strain.
Community Med. 16 (1972), 214

30. FARQUHAR, J.D.:
Results with the Cendehill Rubella Vaccine in
postpartum women.
Obstet. Gynecol. 35 (1970), 841
31. FENNER, O.:
Röteln und Rötelnembryopathie
Moderne Diagnostik und Prophylaxe
Münch. med. Wschr. 29 (1969), 1532
32. GESUNDHEITSAMT der Stadt WIEN:
Rötelnschutzimpfungen
Dtsch. Ärzteblatt 12 (1974), 889
33. GILMARTIN, R.C., J.T. JABBOUR, D.A. DUENAS:
Rubella vaccine myeloradiculoneuritis.
J. of Pediatrics 3 (1972), 406
34. GIVAN, K.F., K.R. ROZEE, A.J. RHODES:
Incidence of rubella antibodies in female subjects.
Canad. med. Ass. J. 92 (1965), 126
35. GOETZ, O.:
Verhütung der Röteln-Embryopathie.
Die gelben Hefte (Behringwerke) 2 (1972), 75
36. GOETZ, O., P. PELLER:
Rötelninfektion während der Gravidität und
Schwangerschaftsabbruch.
Med. Klin. 37 (1970), 1620
37. GOLL, H.:
Rötelnimpfung von Wöchnerinnen, ein Beitrag zur
Verhütung der Röteln-Embryopathie.
Wien. klin. Wschr. 36 (1971a), 632
38. GOLL, H.:
Rötelnimpfung von Wöchnerinnen zur Verhütung von
Embryopathien in nachfolgenden Schwangerschaften.
Kongreßband f. Perinat.Med. Nov. 1971b
39. GRAYSTON, J.T., R. DETELS und Mitarb.:
Field trial of live attenuated rubella virus vaccine
during an epidemic on Taiwan.
Jama 207 (1969), 1107
40. GREGG, N.:
Congenital cataract following German measles in the mother.
Trans. Ophthal. Soc. Austr. 3 (1941), 35
41. GROSCURTH, P., G. KISTLER:
Neuere Aspekte der Röteln-Schutzimpfung
Schweiz. Med. Wschr. 104 (1974), 157
42. GROSCURTH, P., G. KISTLER, G. TÖNDURY:
Zum Problem der Röteln im zweiten Schwangerschaftsdrittel.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 570
43. GRÜNBERGER, V., K. HINTERBERGER, H. HOFMANN:
Zur Frage der gleichzeitigen Verabreichung von
Anti-D-Gammaglobulin und der Röteln-Schutzimpfung.
Wien. klin. Wschr. 40 (1972), 627

44. GUENTER, K.E., L.A. ESTELA:
Rubella antibody determination among pregnant women
in US Military communities in Europe.
Obstet. and Gynecol. 3 (1971), 343
45. GÜNTHER, O.:
Schutzimpfungen in der Schwangerschaft.
Gynäkologe 3 (1970), 83
46. HAAS, R., W. KÜNZER, D. BRÖSSE :
Ergebnisse eines Feldversuches der Rötelnimpfung.
Dtsch. med. Wschr. 28 (1970), 1467
47. HALSTEAD, S.B., A.R. DIWAN:
Failure to transmit rubella virus vaccine.
Jama 4 (1971), 634
48. HILLEMANN, M.R. und Mitarb.:
Live attenuated rubella virus vaccines:
experiences with duck embryo cell preparations.
Amer. J. Dis. Child. 118 (1969), 166
49. HIRO, Y., S. TASAKA:
Die Röteln sind eine Viruskrankheit.
Mschr. Kinderheilk. 76 (1938), 328
50. HÖPKEN, W., K.W. KNOCKE:
Zur Problematik und Diagnostik der Rötelninfektion
während der Schwangerschaft.
Niedersächs. Ärzteblatt 10 (1969), Sonderdruck
51. HOFMANN, H., I. KARSAI und Mitarb.:
Vergleich zweier Impfstoffe bei der Röteln-Impfung post partum.
Wien. klin. Wschr. 85 (1973), 493
52. HOFMANN, H., Ch. KUNZ:
Zur serologischen Frühdiagnose von Virusinfektionen.
Wien. klin. Wschr. 85 (1973), 490
53. HOFMANN, H.:
Röteln-Embryopathie: durch Impfung ausrotten.
Wien. med. Wschr. 124 (1974), 169
54. HORSTMANN, D.M., H. LIEBHABER, E.I. KOHORN:
Post partum vaccination of rubella-susceptible women.
Lancet II (1970 a), 1003
55. HORSTMANN, D.M., H. LIEBHABER, S.B. HALSTEAD:
Rubella: reinfection of vaccinated and natural
immune persons exposed in an epidemic.
New Engl. J. Med. 283 (1970 b), 771
56. HUBER, H.-Ch.:
Prophylaxe und Therapie von Krankheiten durch
passive Immunisierung.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), 1481
57. INGALIS, T.H., F.L. BABOTT und Mitarb.:
Rubella: its epidemiology and teratology.
Amer. J. med. Sci. 239 (1960), 363
58. INGALIS, T.H., H.W. HORNE jr.:
Immunisation of women with rubella (RA 27/3) vaccine
administered intranasally.
Lancet I (1971), 830

59. INGALIS, T.H., H. HORNE und Mitarb.:
Efficacy of rubella vaccines.
New Engl. J. Med. 288 (1973), 855
60. ISACSON, P., A.F. KEHRER, H. WILSON:
Comparative study of live, attenuated rubella virus
vaccines during the immediate puerperium.
Obstet. Gynecol. 37 (1971), 332
61. JUST, M.:
Zur Frage des Impfstoffes Masern-Röteln-Mumps.
Pädiatr. Praxis 12 (1973), 692
62. JUST, M., A. BÜRGIN-WOLFF:
Antikörper gegen Röteln bei Frauen im gebärfähigen Alter.
Schweiz. med. Wschr. 40 (1967), 1317
63. JUST, M., A. BÜRGIN-WOLFF, U. FRUTIGER, G. RITZEL:
Probleme der Massenimpfung gegen Röteln.
Schweiz. med. Wschr. 99 (1969), 953
64. KLEINEBRECHT, J.:
Virusinfektion und Impfung in der Schwangerschaft.
Dtsch. Ärzteblatt 17 (1974), 1239
65. KOCH, F.:
Prä- und postnatale Klinik der Röteln.
Die gelben Hefte (Behringwerke) 2 (1972), 56
66. KOHLENBERG, R.:
Bericht über die klinische Erprobung des Röteln-
Impfstoffes vom Cendehill-Stamm.
vorgetragen auf dem Röteln-Kolloquium am 13.Nov.1969
in Ffm./M.
67. KRECH, U.:
Röteln und andere Virusinfektionen in der Schwangerschaft
Der Gynäkologe 5 (1972), 187
68. KRUGMANN, S.:
Rubella: clinical and epidemiological aspects.
Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 477
69. KRUGMANN, S.:
Röteln-Vakzination: Möglichkeiten und Probleme.
Die gelben Hefte (Behringwerke) 4 (1973), 145
70. KRUPP, M.A., M.J. CHATTON und Mitarb.:
Diagnose und Therapie in der Praxis: Röteln
2. Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1973
71. LARSON, H.E., P.D. PARKMANN und Mitarb.:
Inadvertent rubella virus vaccination during pregnancy.
New Engl. J. Med. 284 (1971), 870
72. LEHR, H.J., R.D. SCHULZ:
Konnatales Röteln-Syndrom.
Monatsschr. Kinderheilk. 6 (1970), 365
73. LENNARTZ, H.:
Virusdiagnostik der Rubeolen.
Dtsch. med. Wschr. 95 (1970 a), 2439
74. LENNARTZ, H.:
Virologische Diagnostik der Rötelninfektion
diagnostik 7 (1970 b), 169

75. LENNARTZ, H., H.-J. DIBBERT:
Serologische Rubella-Diagnostik: Versuch einer
Standardisierung und Wert von IgM-Bestimmungen.
Die gelben Hefte (Behringwerke) 4 (1973), 150
76. LETONTURIER, Ph., D. CHRISTOL:
Labordiagnostik bei Viruserkrankungen.
Münch. med. Wschr. 115 (1973), 2313
77. LUNDSTRÖM, R., C. THOREN, B. BLOMQUIST:
Gammaglobulin against rubella in pregnancy.
Acta paediatrica 50 (1961), 453
78. LUNDSTRÖM, R.:
Rubella during pregnancy.
Acta Paediat. Scand. 54 (1962), 133
79. LUTHARDT, Th., F. BEHRENS, R. MAULER:
Röteln
Labor. Blätter f. med. Diagnostik der Behringwerke (1972)
80. MAC DONALD, H. K.M. THOMPSON, J. TOBIN:
Vaccination of women with the Cendehill Strain of
rubella virus.
The Practitioner 207 (1971), 57
81. Mc CARTHY, K., C. TAYLOR-ROBINSON, S. PILLINGER:
Isolation of rubella virus from cases in Britain.
Lancet 21 (1963), 593
82. Mc CAY, G., W. MARGARETTEN:
Disseminated intravascular coagulation in virus diseases.
Arch. intern. Med. 120 (1967), 129
83. MAJER, R.:
Röteln -- Epidemiologische Untersuchungen und Erfahrungen
mit einem attenuiertem Impfstoff ("Cendehill strain").
Helvet. Paed. Acta 6 (1967), 579
84. MARTIN DU PAN, R., A. DONATH, B. KÖCHLI:
Röteln-Prophylaxe mit Gammaglobulin bei Schwangeren.
Die gelben Hefte (Behringwerke) 2 (1972), 70
85. MAY, G.:
Infektionen durch nicht klassifizierte Viren: Röteln
In: Die Infektionskrankheiten und ihre Erreger
Bd. II/2. Auflg., Hrsg. von GRUMBACH, A. und W. KIKUTH
Thieme, Stuttgart 1969
86. MENSER, M.A., J.M. FORREST, R.F. SLINN, M.J. NOWAK:
Rubella viruria in 29-year-old woman with congenital rubella.
The Lancet 9 (1971), 797
87. MEYER H.M., P.D. PARKMANN:
Rubella vaccination -- a review of practical experience.
Jama 4 (1971), 613
88. MUSSER, S., L. HILSABECK:
Production of rubella virus vaccine: live, attenuated
in canine renal cell cultures.
Amer. J. Dis. Child. 118 (1969), 355

89. NAGAYAMA, T., K. UEDA, K. MIENO und Mitarb.:
Frequenzy of rubella antibody among pregnant
women in the Fukuoka district in southern Japan.
Fukuoka Acta med. 57 (1966), 303
90. PAPIERNIK-BERKHAEUER, E.:
Sérodiagnostic systématique de la rubéole pendant la
grossesse et vaccination dans le post-partum (vaccin HPV 77).
ref. in "Berichte" 6 (1968), 506
91. PARKMANN, P.D.:
Biological characteristics of rubella virus.
Arch. ges. Virusforsch. 16 (1965), 401
92. PARKMANN, P.D., H.M. MEYER und Mitarb.:
Attenuated rubella virus: Development and
laboratory characterization.
New Engl. J. Med. 275 (1966), 569
93. PARKMANN, P.D., E. BUESCHER, M. ARTENSTEIN:
Recovery of rubella virus from army recruits.
Proc. Soc. exp. Biol. 111 (1962), 225
94. PEETERMANS, J., C. HUYGELEN:
Attenuation of rubella virus by serial passage
in primary rabbit kidney cell cultures.
Arch. ges. Virusforsch. 21 (1967), 133
95. PETERSEN, E.E.:
Rötelnimpfung.
Die gelben Hefte (Behringwerke) 2 (1972), 63
96. PETERSEN, E.E., M. BÜCHE und Mitarb.:
Rötelnimpfung -- Vergleich der intranasalen und
subcutanen Applikation des Impfstammes RA 27/3.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1842
97. PHILLIPS, Ch.A., J. van S. MAECK, W.A. ROGERS, H. SABEL:
Intrauterine rubella infection following
immunization with rubella vaccine.
Jama 4 (1970), 624
98. PLOTKIN, S.A., J.A. DUDGEON, A.M. RAMSAY:
Laboratory studies on rubella and the rubella syndrome.
Brit. med. J. 2 (1963), 1296
99. PLOTKIN, S.A. und Mitarb.:
Attenuation of RA 27/3 rubella virus in
WI-38 human diploid cells.
Amer. J. Dis. Child. 118 (1969), 178
100. PRINZIE, A.:
Röteln, Rötelnembryopathie und Rötelnimpfstoff.
Dtsch. med. Wschr. 34 (1971), 1367
101. PRINZIE, A., C. HUYGELEN und Mitarb.:
Experimental live attenuated rubella virus vaccine.
Clinical evaluations of Cendehill Strain.
Amer. J. Dis. Child. 118 (1969), 172
102. SCHEIFFART, F.:
Probleme der Behandlung mit Immunseren.
Med. Welt 23 (1972), 796

103. SCHLESS, A.M., G.S. HARELL:
Die therapeutische Verwendung von menschlichem
Gammaglobulin.
Triangel -- Zeitschr. f. Med. Wiss. 9 (1969), 74
104. SCHNEWEIS, K.E.:
Zur Beurteilung des Röteln-Hämagglutinationshemm-Tests.
Rhein. Ärzteblatt 18 (1972), 604
105. SCOTT, H.D., E.B. BYRNE:
Exposure of susceptible pregnant women to rubella vaccinees.
Jama 4 (1971), 609
106. SEMENITZ, E.:
Robeolen-Antikörperbestimmungen im Serum von Schwangeren.
Mitteilg. d. Österr. Sanitätsverw. 1 (1971), 10
107. SEVER, J.L., HUEBNER und Mitarb.:
Rubella complement fixation test.
Science 148 (1965), 385
108. SEVER, J.L., D.A. FUCCILLO, G.L. GITNICK und Mitarb.:
Rubella antibody determinations.
Pediatrics 5 (1967), 789
109. SEVER, J.L.:
Rubella-Embryopathie auch nach Exposition
im zweiten Trimenon.
Med. Tribune 21 (1969), 19
110. SIEGERT, R.:
Indikationen und Möglichkeiten der Schutzimpfungen
gegen Masern und Röteln.
Internist 8 (1971), 309
111. STAMPFLI, K., I. PACHLOPNIK:
Prophylaxie et Traitement par les immunoglobulines humaines.
Méd. et Hyg. 30 (1972), 641
112. STEPHAN, U.:
Pädiatrische Stellungnahme zur Frage der
Rötelnimpfung bei Frauen.
Aus der Univ.-Kinderklinik Erlangen (1974)
113. STEWART, G.L., P.D. PARKMANN, H. HOPPS und Mitarb.:
Rubella virus hemagglutination inhibition test.
The New Engl. J. of Med. 10 (1967), 554
114. STICKL, H.:
Die Beurteilung von Impfschäden.
Med. Welt 23 (1972), 1495
115. SWARTZ, T.A., W. KLINGBERG und Mitarb.:
Clinical manifestations, according to age, among
females given HPV-77 duck rubella vaccine.
Amer. J. Epidem. 94 (1971), 246
116. THEOPOLD, W.:
Röteln -- Epidemiologie, Diagnostik und Prophylaxe.
Dtsch. Ärzteblatt 12 (1971), 858
117. THOMSEN, R.:
Vergleich der Antikörperbildung nach parenteraler Schutz-
impfung mit den Rubella-Impfstoffen Cendehill und RA 27/3.
Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 1555

118. THOMSEN, R., W. von BUTTLAR:
Rötelschutzimpfung des Mädchenjahrganges 1956
im Regierungsbezirk Hildesheim.
Dtsch. med. Wschr. 35 (1971), 1386
119. TÖNZ, G., E. ROSSI:
Röteln. In: Infektionskrankheiten, Bd.I, hrsg. von GSELL-MOHR
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1967
120. VAHERI, A., T. VESKARI und Mitarb.:
Isolation of attenuated rubella vaccine virus from
human products of conception and uterine cervix.
New Engl. J. Med. 286 (1972), 1071
121. VIVELL, O.:
Prophylaxe angeborener Herzfehler durch Rötelnimpfung.
Med. Welt 14 (1971), 547
122. VIVELL, O.:
Probleme neuerer Impfungen
(Masern, Röteln und Respirationstraktinfekte).
Mat. med. Nordm. 22 (1970), 3
123. VIVELL, O., E. MERSCHMANN, G. LIPS, G. REISS:
Rötelnimpfungen mit dem Cendehill-Impfstoff
Arch. Kinderheilk. 3 (1969), Sonderdruck
124. VIVELL, O.:
Neue Gesichtspunkte bei Masern- und Rötelnschutzimpfung.
Med. Welt 42 (1972a), 1486
125. VIVELL, O.:
Masern- und Rötelnimpfung.
Therapiewoche 41 (1972b), 3498
126. WALLACE, R., P. ISACSON:
Comparative trial of HPV-77, DE-5 and RA 27/3
live attenuated rubella vaccine.
Amer. J. Dis. Child. 124 (1972a), 536
127. WALLACE, R., P. LIBERT, M. IBRAHIM, P. ISACSON:
Joint symptoms following an area-wide rubella
immunization campaign: report of survey.
Amer. J. publ. Health 62 (1972b), 658
128. WATSON, G.I., J.C. McDONALD:
The infectiousness of rubella.
Brit. med. J. II (1963), 419
129. WEBB, D.A.:
A clinical trial of "Cendevax" rubella vaccine
in post-partum women.
Med. Officer 124 (1970), 59
130. WEIBEL, R.E., M.R. HILLEMANN und Mitarb.:
Live rubella vaccines in adults and children.
Amer. J. Dis. Child. 118 (1969), 226
131. WEIBEL, R.E., J. STOKES, E.B. BUYNAC, M.R. HILLEMANN:
Influence of age on clinical response to
HPV-77 duck rubella vaccine.
J. Amer. med. Ass. 222 (1972), 805

132. WEIDINGER, H., G. SCHLAYER:
Röteln und Schwangerschaft.
Dtsch. Ärzteblatt 30 (1974), 2271
133. WEISE, H.-J.:
Probleme der Rötelnimpfung.
Fortschr. Med. 17 (1970), 721
134. WELLER, T., F. NEVA:
Propagation in tissue culture of cytophthic agents
from patients with rubella-like illness.
Proc. Soc. exp. Biol. 111 (1962), 215
135. WELSCH, H.:
Aktive Röteln-Schutzimpfung seronegativer Frauen
post partum und post abortum -- ein heute
realisierbarer Weg zur Verhütung künftiger
Röteln-Embryopathien.
Bayer. Ärzteblatt 7 (1972), 622
136. WIESMANN, E.:
Medizinische Mikrobiologie.
Thieme, Stuttgart 1969
137. ZELLWEGGER, U., F.-H. KAYSER, W.H. HITZIG:
Rubeolen-Impfung
Serologische und klinische Untersuchung der
Lebendvaccine "Cendehill strain".
Dtsch. med. Wschr. 10 (1969), 461

VIII. Lebenslauf

Am 8. Februar 1945 wurde ich als Sohn des Kameralamt-Sekretärs Josef Reuschel und seiner Ehefrau Hedwig, geb. Kirschner, in Bad Warmbrunn, Krs. Hirschberg/Niederschlesien geboren. Nach der Vertreibung im Februar 1945 lebte ich seit Oktober 1945 in München.

Im Jahr 1951 besuchte ich bis Juli 1955 die Stadt. Volksschule am Bayernplatz, München. Im September 1955 trat ich in das Maximilians-Gymnasium in München ein und wechselte im September 1957 an das Alte Realgymnasium München, an dem ich im Juli 1964 die Reifeprüfung ablegte.

Vom 1.10.1964 bis 30.9.1966 leistete ich einen zweijährigen Wehrdienst bei der Bundeswehr; als Reserveoffizier wurde ich entlassen.

Im Wintersemester 1966/67 studierte ich 1 Semester Betriebswirtschaft, im Sommersemester 1967 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität München das Studium der Humanmedizin, das ich im Juli 1973 mit Staatsexamen beendete.

Nach Ableistung der vorgeschriebenen Medizinalassistenten-Zeit (Innere Medizin am Kreiskrankenhaus Starnberg und VKH Bad Tölz, Chirurgie am Kreiskrankenhaus Wolfratshausen) erhielt ich zum 1.10.1974 eine Stelle als Assistenzarzt am Kreiskrankenhaus Starnberg, Medizinische Abteilung.

Am 14.10.1972 heiratete ich meine Frau Elisabeth, geb. Tyczka-Schmidt. Am 11.2.1974 wurde unsere Tochter Carolin geboren. Seit 1.10.1972 wohnen wir in Geretsried, Landkreis Bad Tölz - Wolfratshausen.

